



Universidad de San Martín
Instituto Dan Beninson
Especialidad de Radioquímica y aplicaciones nucleares

Radiofarmacia Hospitalaria
Marcaciones Celulares

Marcela Rodríguez Sánchez

Directora del trabajo:
Dra. Graciella Rabiller

Buenos Aires, 2008

Indice

Agradecimientos	5
Introducción	7
Historia Nuclear	9
Justificación	11
Objetivo General	12
Objetivos Específicos	13
Alcance	15
Conocimientos a adquirir	16
Terminología.....	17
Desarrollo	19
Elección Radionucleido	23
Radionucleido y sus formas farmacéuticas	23
Elección según su forma química	24
Radiofármaco ideal	25
Distribución y eliminación	28
Mecanismo de acción	29
Radiofármacos para uso diagnóstico	31
Radiofármacos para uso terapéutico	36
Control de calidad	38
Estrategias para marcación	49
Métodos de marcación	51
Tipo de radiólisis	53
Marcación con ^{99m} Tc	54
Juego de reactivos	60
Marcación con otros metales	62
Marcación de biomoléculas	63
Marcación con iodo	66
Procedimientos generales para la marcación de radiofármacos	67
Radiofármacos	85
MDP	85

MAG-3	90
Dextran.....	95
ECD	99
MAA	103
Sestamibi	108
Sulfuro Coloidal	114
DMSA	119
DTPA	121
Mebrofenin	127
Pirofosfato	131
Interacción de radiofármacos	133
Tabla resumen de radiofármacos de uso hospitalario.....	141
Tabla resumen de biodistribución de radiofármacos	148
Marcaciones Celulares	
Marcación de Glóbulos Rojos.....	152
Preparación del kit para la marcación <i>in vitro</i>	154
Marcación <i>in vivo</i>	156
Marcación <i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	157
Comparación de los métodos.....	158
Tabla #6. Causas de escaso marcaje de eritrocitos con ^{99m} Tc.....	161
Marcación de Leucocitos.....	165
Recomendaciones.....	169
Conclusiones.....	170
ANEXOS.....	172
Anexo 1. Parte Experimental.....	173
Práctica 1. Pirofosfato	173
Práctica 2. DTPA	175
Práctica 3. MDP.....	177
Práctica 4. Sulfuro de antimonio.....	179
Práctica 5. Macroagregados de albúmina.....	181
Práctica 6. IDA.....	183

Práctica 7. Test de endotoxinas (LAL).....	185
Práctica 8. ECD.....	187
Práctica 9. MIBI.....	189
Práctica 10. Marcación de Glóbulos Rojos.....	191
Práctica 11. Marcación de IgG-HYNIC (Radiofármaco preparado "in house").....	194
Anexo 2.....	196
Anexo 3.....	202
Anexo 4.....	203
Anexo 5.....	204
Anexo 6.....	205
Bibliografía.....	206

AGRADECIMIENTOS

Para la elaboración del presente trabajo quisiera agradecer a todas aquellas personas que de una u otra manera colaboraron en la conclusión del mismo.

En primer lugar a Dios por darme la fortaleza, la sabiduría y el entendimiento necesario, en cada paso de ésta Especialización.

A Mami y a Papi por ser mi fortaleza a pesar de su lejanía, por sus oraciones en todo momento y por ser simplemente lo que representan, los mejores padres.

A mis hermanos Natalia, Eugenio, Alejandro, Marco Antonio y Carlos Manuel por ser mi apoyo, bendecirme con sus existencias y además por ser algo más que hermanos, mis amigos.

A Juli por ser mi inspiración cada día y mi motivo de que valga la pena este tiempo que estuve ausente, ya lo recuperaremos GUAPO.

A los Chinos por el simple hecho de existir y de brindarme alegría cada día.

A Ale mi amiga, consejera, compañera por ser parte esencial de este proyecto que compartimos juntas; fue un placer este tiempo que compartimos y que definitivamente nunca vamos a olvidar, LO LOGRAMOS AMIGA.

A la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), al Instituto Dan Beninson y a la Universidad de San Martín por haber adaptado el programa de acuerdo a nuestras necesidades, para el beneficio personal y de la Institución en la cual laboramos en nuestro país.

Al Departamento de Radioquímica del Centro Atómico de Ezeiza (CAE), por brindarme su apoyo, colaboración, conocimientos, entrega y principalmente por su amistad en todo momento.

Al Departamento de Radiofarmacia por terminar de llenar mis expectativas en mi campo de interés.

Al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas, por abrirme las puertas en todo momento y ser parte importante en la realización de la parte experimental de esta gran experiencia.

Al CENDEISSS y al Instituto Contra el Cáncer por confiar en mí y brindarme la oportunidad de mi crecimiento tanto personal como profesional; una mención especial a la Dra. Astrid Alvarado por su continuo seguimiento y sus consejos a lo largo de la Especialización.

Para finalizar un enorme agradecimiento al Servicio de Farmacia del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia por sus oraciones, apoyo incondicional y principalmente por la confianza depositada para la realización de esta especialidad.

INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de la radioactividad han sido innumerables los intentos que se han realizando para su aplicación en medicina. Las posibilidades del uso de los isótopos radioactivos se han basado en la evolución de dos campos del conocimiento, por un lado la Instrumentación y por otro lado la Radiofarmacia. La aparición de la electrónica permitió el desarrollo de instrumentos de medición más precisos y la conjunción con la informática dio lugar al desarrollo de una gran cantidad de equipos, que permiten obtener imágenes estáticas y dinámicas de multitud de funciones fisiológicas.

La Radiofarmacia es una especialidad farmacéutica reconocida y practicada en todo el mundo. Se desarrolló a partir de mediados del siglo XX con el uso de moléculas o fármacos marcados con un radionucleído (radiofármacos), para la realización de estudios diagnósticos in vivo o in vitro, o para conseguir un efecto terapéutico. La Radiofarmacia puede ser considerada como la aplicación de la práctica farmacéutica al estudio, preparación, control y dispensación de los medicamentos radiofármacos, tanto en la vertiente industrial como hospitalaria.

Los radiofármacos se definen como toda sustancia que por su calidad, su forma farmacéutica y la radiación que emite, puede usarse en el diagnóstico o tratamiento de las enfermedades de los seres vivos mediante distintas vías de administración y sin ejercer acción farmacológica alguna.

La preparación de radiofármacos se debe regir por las Normas de Buena Práctica Radiofarmacéutica (BPR) y por las de Protección Radiológica, con el "objetivo primordial" de garantizar la calidad y las dosis prescritas de las preparaciones radiofarmacéuticas al momento de su administración al paciente. Los radiofármacos se deben preparar en una Unidad de Radiofarmacia de acuerdo a protocolos o procedimientos normalizados de trabajo y específicos para cada uno de ellos. Los procedimientos de trabajo y de control de calidad, suficientemente probados antes de su implantación definitiva, deben estar

redactados y firmados por el facultativo responsable de la Unidad de Radiofarmacia. Las instrucciones deben estar redactadas, de forma clara y concisa, todas las etapas del proceso.

En estos últimos años, se ha observado un especial interés en los procedimientos terapéuticos, los cuales están orientados a una radioterapia metabólica al utilizar anticuerpos monoclonales, (péptidos bioactivos unidos a determinados radionucleídos). Las respuestas más significativas con estos nuevos avances terapéuticos, se están obteniendo en el campo de la oncología, reumatología y endocrinología mediante el uso de radionucleídos emisores beta.

El desarrollo de la radiofarmacia, trajo aparejado la formación de especialistas o radiofarmacéuticos, capacitados en preparar, fraccionar, controlar y dispensar los radiofármacos. El uso de generadores (en especial, $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$), ha exigido la preparación *in situ* de los distintos radiofármacos al disponer de una fuente a nivel local del radionucleído.

Este profesional especialista es el Regente de la Radiofarmacia y tendrá la dirección científica-técnica, legal y administrativa del establecimiento o laboratorio. Debe velar por el correcto almacenamiento y desecho tanto de los fármacos fríos, radionucleídos y radiofármacos de su Servicio.

Debe asegurar la asepsia de las preparaciones y de las instalaciones de la Radiofarmacia y asegurar al paciente productos de calidad.

El profesional radiofarmacéutico está llamado a brindar información y consejo al paciente en cuanto a los cuidados que deben de seguirse previo a la realización de un estudio diagnóstico o tratamiento que involucre la utilización de radiofármacos. Además deberá aconsejar al paciente de las medidas de seguridad que deberá poner en práctica luego de haber recibido el radiofármaco.

En cuanto a las funciones administrativas el radiofarmacéutico se encarga de los suministros de fármacos e insumos para el correcto funcionamiento del servicio y si es del caso del manejo y capacitación continua del personal a su cargo.

El radiofarmacéutico debe de trabajar con personal de diferentes áreas relacionadas con la Medicina Nuclear (médicos nucleares, imagenólogos, personal de enfermería entre otros) a fin de brindar servicios de calidad al paciente.

El propósito de éste trabajo, es poder contar con una guía de radiofármacos que nos permita conocer su aplicación en el diagnóstico, las condiciones y los métodos de marcación en el ámbito hospitalario, y nos permita realizar un adecuado control de calidad a los mismos. Así mismo el presente trabajo tiene como objetivo principal, el conocer la metodología para marcaciones celulares con ^{99m}Tc .

Historia de la Medicina Nuclear

La Medicina Nuclear inicia su desarrollo como especialidad a finales de los años 40, momento en el que se decide utilizar la energía nuclear con fines médicos. 1946 constituye una fecha histórica, ya que se construye el primer reactor productor de radionucleidos.

CRONOLOGÍA DEL DESARROLLO DE LA MEDICINA NUCLEAR EN EL MUNDO

- 1895** Descubrimiento de los Rayos X - Roentgen.
- 1896** Descubrimiento de la radioactividad de uranio - Becquerel.
- 1898** Descubrimiento de la radioactividad natural - Marie Curie.
- 1913** Desarrollo del concepto de isotopía - Soddy.
- 1923** Primera utilización de los trazadores en la exploración biológica - Hevesey.
- 1927** Puesta a punto de un detector de radiaciones - Geiger y Müller.
- 1931** Construcción del primer ciclotrón.
- 1934** Descubrimiento radioactividad artificial - Curie y Joliot.
- 1938** Primeros estudios de la fisiología del tiroides (^{131}I).
- 1939** Primeras aplicaciones terapéuticas.

1946 Construcción del primer reactor productor de radionúclidos.

1951 Construcción del Scanner con cristal de centelleo de yoduro sódico, que permite realizar las primeras gammagrafías - Reed y Libby.

1952 El término "Medicina Nuclear" sustituye al de "Medicina Atómica" que se había empleado hasta entonces.

1956 Desarrollo de Radioinmunoanálisis.

1962 Aparición de los generadores de ^{99m}Tc , con cualidades idóneas como trazadores y posibilidades de unión a diversos fármacos.

1963 Construcción de la cámara de centelleo - Anger.

A partir de los años 60 el desarrollo de la Medicina Nuclear es imparable. Son de gran importancia la puesta a punto en los años 70 de la técnica del SPECT CEREBRAL, y en los años 80 del PET (Tomografía por emisión de positrones).(1)

JUSTIFICACIÓN

Las actuales exigencias de calidad y la globalización de la economía exigen unificar criterios para la elaboración de los productos utilizados en la Radiofarmacia Hospitalaria y así poder enfrentar los crecientes avances tecnológicos cumpliendo con los estándares científicos nacionales e internacionales.

La corta vida útil de algunos radiofármacos condiciona que el producto final sea parcialmente preparado en el ámbito hospitalario y que se consideren sistemas no tradicionales de producción y control. Así, es responsabilidad de la Radiofarmacia en el hospital, la dispensación de dosis individuales, siendo práctica común la preparación de radiofármacos a partir del radionucleido (precursor o eluido de un generador) y un juego de reactivos adecuado. También puede ser responsable de la producción de radiofármacos a partir de reactivos propios, muestras autólogas de pacientes y biomoléculas tales como anticuerpos monoclonales y policlonales y péptidos.

A continuación se realiza una recopilación de monografías de los diferentes radiofármacos utilizados en los Servicios de Medicina Nuclear, con el fin de que se trabaje de la misma manera para optimizar la confiabilidad del diagnóstico y tratamiento, fruto de intercambio de experiencias entre Argentina y Costa Rica. Se trata en particular de la marcación de glóbulos rojos y leucocitos con ^{99m}Tc , por su amplio uso en la práctica clínica.

OBJETIVO GENERAL

Unificar criterios de trabajo en radiofarmacia hospitalaria mediante la utilización de monografías que sean sencillas, confiables, de bajo costo y de rápido entendimiento. Así mismo, en las marcaciones celulares con ^{99m}Tc en un Servicio de Medicina Nuclear.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Facilitar el establecimiento de una política unificada, para la marcación eficaz, efectiva y segura de los radiofármacos.
- ❖ Establecer protocolos de control de calidad en el proceso industrial y de postmarcación, demostrando así el compromiso de la Radiofarmacia con la calidad.
- ❖ Disponer de la formulación de los radiofármacos, para que en caso de emergencia se pueda realizar la preparación del mismo, bajo los controles pertinentes de seguridad bacteriológica y pirogénica.
- ❖ Establecer criterios y desarrollar métodos para realizar una adecuada selección de medicamentos radiofármacos en el hospital, teniendo en cuenta su seguridad, calidad, eficacia y costo.
- ❖ Gestionar la adquisición y establecer normas para el almacenamiento y conservación de los medicamentos radiofármacos en el hospital, con el fin de cubrir adecuadamente las necesidades del hospital y asesorar sobre la adquisición de material sanitario necesario para su propia actividad.
- ❖ Elaborar y establecer el protocolo necesario para el control de calidad de los medicamentos radiofármacos.
- ❖ Establecer las dosis adecuadas, seleccionar la dispensación, conocer la biodistribución y utilización del medicamento radiofármaco adecuado de acuerdo con las características del hospital.
- ❖ Organizar la información de los medicamentos radiofármacos dirigida a la solución de diferentes problemas.
- ❖ Llevar a cabo actividades, en colaboración con el resto del personal sanitario, con el fin de que cada paciente reciba una adecuada calidad asistencial.

- ❖ Realizar estudios sobre la utilización de los medicamentos radiofármacos.
- ❖ Impulsar, coordinar y participar en programas que lleven a cabo un mayor conocimiento sobre los medicamentos radiofármacos, en general, en todas aquellas actividades que pueden contribuir a una utilización racional de los medicamentos radiofármacos.
- ❖ Llevar a cabo actividades docentes y/o formativas.
- ❖ Llevar a cabo actividades investigadoras en áreas relacionadas con su actividad profesional.
- ❖ Establecer las relaciones con los órganos directivos del hospital y formar parte de las Comisiones en las que sus conocimientos y experiencia sean necesarios o de utilidad, así con establecer vías de comunicación con otros profesionales sanitarios.
- ❖ Conocer y aplicar las normas básicas sobre Protección Radiológica.
- ❖ Participar en los programas de farmacovigilancia.

ALCANCE

Estas monografías están dirigidas a los Servicios de Medicina Nuclear, pequeños o grandes, privados o públicos. Y a las autoridades de la fiscalización de las actividades relacionadas con el manejo y utilización de los radiofármacos.

CONOCIMIENTOS ADQUIRIDOS

El Radiofarmacéutico, durante su formación, deberá profundizar conocimientos respecto de:

- a) Las normas de buena práctica radiofarmacéutica (ARCAL XV).
- b) Los conocimientos sobre la radioquímica de los medicamentos radiofármacos.
- c) Las técnicas necesarias para la correcta preparación de radiofármacos a partir de generadores, equipos reactivos, muestras de sangre autóloga y precursores.
- d) Las técnicas instrumentales necesarias para el correcto control de calidad de los medicamentos radiofármacos.
- e) Los controles de evaluación de la viabilidad y funcionalismo celular.
- f) La dosimetría interna y dosis efectiva equivalente debida a los diferentes medicamentos radiofármacos.
- g) La gestión de residuos radiactivos.

TERMINOLOGÍA

- ❖ **Kit Radiofarmacéutico:** vial con material no radiactivo estéril y libre de pirógenos, que está compuesto por lo general por un fármaco específico y un reductor.
- ❖ **Marcación:** proceso de incorporación de un átomo radiactivo a la molécula, para la formación de un radiofármaco.
- ❖ **Radiofármaco:** producto radiactivo, farmacéutico y/o medicinal producido para uso clínico, diagnóstico o terapéutico; son productos radioactivos de calidad farmacéutica que pueden presentarse en una variedad de formas químicas: pueden ser moléculas radiactivas, sales inorgánicas o moléculas marcadas.
- ❖ **Radiofarmacia (Farmacia Nuclear):** servicio clínico que produce, prepara, dispensa radiofármacos y asegura la calidad en el diagnóstico o en la terapia usada en pacientes referidos al servicio de Medicina Nuclear de un Hospital.
- ❖ **Radiofarmacéutico (Farmacéutico Nuclear):** profesional con licencia de farmacéutico o farmacéutico nuclear (si es aplicable), quien conoce los requerimientos de entrenamiento locales e internacionales.
- ❖ **Compounding:** preparación de kits radiofarmacéuticos desde ingredientes primarios con la adición de radioisótopos, o modificando la formulación de radiofármacos comerciales.
- ❖ **Protocolos Compounding:** El compounding debe ser guiado bajo control de un profesional radiofarmacéutico. Dentro de lo posible que sea reconocido por los protocolos de la Farmacopea y si es necesario sea aprobado por un comité nacional y/o internacional.
- ❖ **Autorización Compounding:** Compounding es limitado a la práctica clínica en acuerdo en acuerdo con la prescripción médica o los requisitos de un paciente en específico. El proceso de compounding de radiofármacos debe estar bajo la supervisión y responsabilidad de un radiofarmacéutico. Los radiofármacos compounding no están a la venta.

- ❖ **Manufactura:** la licencia de manufactura bajo una autoridad competitiva como la FDA, asegura que el proceso de manufactura sea aprobado por una autoridad gubernamental para la producción farmacéutica. La manufactura tiene aprobación del gobierno para suplir de productos registrados y aprobados, de seguridad, calidad y eficacia. La manufactura debe guiarse por las GMP.
- ❖ **Equipos:** los equipos, instrumentos y accesorios para la preparación y control de calidad de los radiofármacos deberán ser diseñados, seleccionados y ubicados de acuerdo a las actividades a realizar, sometidos a mantenimiento y limpieza, de acuerdo a procedimientos escritos de tal manera que no representen una fuente de contaminación, calibrados y verificando su funcionamiento periódicamente de acuerdo a los manuales de operación.
- ❖ **Aseguramiento de la Calidad:** se logra mediante el cumplimiento de un conjunto de disposiciones preestablecidas y sistemáticas, que tienen por finalidad asegurar la obtención de la calidad requerida. Incluye el control de calidad y no se limita a operaciones de laboratorio, sino que debe intervenir en todas las decisiones que puedan afectar la calidad del radiofármaco. Se deberá contar con todos los recursos necesarios para garantizar que las tareas se ejecuten de forma confiable.
- ❖ **Radionucleído:** son nucleídos inestables que se desintegran, emitiendo partículas y o Radiación Electromagnética. (2)

DESARROLLO

La mayoría de los radionucleídos que se utilizan en Medicina Nuclear (MN), se obtienen artificialmente mediante reacciones nucleares en un reactor, generadores o a partir de ciclotrones. La posibilidad de administrar actividades adecuadas para obtener una buena calidad de imagen queda relegada a los isótopos radiactivos de corto periodo de semidesintegración y que sean emisores de radiaciones gamma. Los isótopos metaestables, término utilizado para aquellos nucleidos que permanecen en estado excitado durante un tiempo medible, cumplen estos requisitos y son los más utilizados en Medicina Nuclear.

La importancia fundamental que presentan los isótopos radiactivos en el diagnóstico médico es debido, por una parte, a la propiedad de ser reconocidos (localización) y medidos (cuantificación) en cantidades infinitesimales.

Junto a esta doble característica, que viene definida por el adjetivo "radiactivo", hemos de considerar otra, no menos importante, que viene implícita en el término isótopo y que permite reproducir el comportamiento químico y biológico de los respectivos isótopos naturales no radiactivos.

Los isótopos radiactivos pueden ser utilizados como trazadores y como indicadores. Un trazador se define como un elemento o sustancia que, introducida en un sistema químico o biológico, se mezcla rápida y uniformemente con los constituyentes del sistema y que siendo siempre identificable y diferenciable de ellos, reproduce fielmente su comportamiento sin influenciarlo. Las características fundamentales de un trazador son:

- ❖ Equivalencia, desde el punto de vista químico y biológico, con el sistema objeto de estudio.
- ❖ Ausencia de efectos sobre el comportamiento del sistema.
- ❖ Posibilidad de identificación y separación de los restantes elementos.

Un indicador se define como un elemento o sustancia que tiene la propiedad de adquirir, en una estructura anatómica y espacialmente definida, una concentración significativamente diferente de la que adquiere en la estructura espacialmente contigua y que le permite ser identificado. Las características de un indicador son:

- ❖ Capacidad para distribuirse de forma significativamente diferente entre la estructura objeto de estudio y el espacio contiguo.
- ❖ Posibilidad de ser identificado y cuantificado.

Las diferencias entre un indicador y un trazador son importantes. La equivalencia química y biológica con los elementos que se están estudiando y la no interferencia con su comportamiento, son esenciales para los trazadores, mientras que carecen de importancia para los indicadores. La distribución anatómica y, en general espacial, es de importancia fundamental para los trazadores.

Un trazador puede, aunque no necesariamente, actuar como indicador. Así ocurre con los radioisótopos del yodo, que siendo trazadores del metabolismo del yodo, al concentrarse selectivamente en la tiroides, permiten visualizar la glándula, comportándose en este sentido como un indicador.

Algunos indicadores están dotados de una afinidad muy elevada por el tejido constituyente de un determinado órgano y, en consecuencia, de características altamente específicas para el mismo. Un indicador de estas características, además de informar de la localización y extensión del órgano en cuestión, actuará como indicador negativo ante estructuras heterogéneas en el seno de este órgano.

Otros tipos de indicadores interfieren o se insertan en procesos metabólicos genéricos y comunes a varios tejidos aunque, de forma preponderante, a nivel de la lesión que interesa resaltar y se conocen como indicadores positivos.

Los indicadores radiactivos son empleados en el diagnóstico médico fundamentalmente para la delimitación de órganos, el reconocimiento de lesiones y la determinación de alteraciones funcionales.

Los trazadores tienen también aplicaciones muy amplias, ya sea como elementos radiactivos simples o en forma de compuestos marcados. En estos últimos se reconocen dos partes fundamentales: el vector selectivo, identificado con la molécula soporte y el vector información, que se corresponde con el elemento radiactivo.

La elección del radionucleido empleado en los procedimientos de marcaje se realizará en función de: la aplicación o información que se desea obtener, la energía de emisión, el periodo de semidesintegración, la tasa de contaje, las propiedades de la molécula marcada y el cociente "área de interés/fondo".

Los radionucleidos más utilizados son ^{123}I , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga . Las características más relevantes son: su alto porcentaje de emisión gamma, su disponibilidad, su facilidad de marcaje y su costo. La enorme difusión de los radiofármacos tecnecios es debido, por una parte, a la facilidad del tecnecio de formar complejos con diferentes ligandos por enlaces covalentes coordinados y, por otra, a las propiedades del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, como son: el periodo de semidesintegración de 6,0 horas la no emisión de radiación β/α y la emisión de fotones de 141 keV con alto rendimiento.

Para la obtención de este tipo de radionucleidos se emplean los llamados generadores, combinación de radionucleidos con relación genética. Mediante procedimientos químicos puede conseguirse una separación selectiva del radionucleido "hijo" del radionucleido "madre". El más utilizado es el generador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ con obtención de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, en solución estéril y apirógena, bajo forma de pertecnato de sodio ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4\text{Na}$). El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ presenta valencia +7, fácilmente modificable por diferentes factores: por los radicales libres producidos por la radiólisis del agua, por la propia radiación ionizante, por los iones cloro presentes en el eluido y por la presencia de impurezas orgánicas. Además, el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con valencia +7 es poco reactivo y, por tanto, no es adecuado en los procesos de marcaje molecular, siendo necesaria su

reducción a valencias menores (+5, +4, +3, etc.) por diferentes agentes reductores; el más utilizado es el $\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Durante el proceso de obtención del complejo $^{99\text{m}}\text{Tc}_{\text{quelante}}$ se pueden producir compuestos no deseados, por procesos de oxidación o de hidrólisis, tales como:

- ❖ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ libre como $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ que no ha sido reducido por el Sn^{+2}
- ❖ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ reducido unido a Sn^{+2} hidrolizado
- ❖ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ hidrolizado $^{99\text{m}}\text{TcO}_2^-$ que no reacciona con el agente quelante, entre otros. (3)

Los radiofármacos se pueden presentar bajo diferentes formas farmacéuticas, como soluciones verdaderas de sales inorgánicas ($^{131}\text{I}\text{Na}$) o de compuestos orgánicos $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DTPA (dietilentriaminopentaacético), como soluciones coloidales ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfuro coloidal), como suspensiones (macroagregados de albúmina marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$), como microesferas, como gases (^{133}Xe) aerosoles ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DTPA), entre otros.

La vía de administración más frecuentemente utilizada es la vía endovenosa.

Los radiofármacos pueden definirse por el radionucleido que contienen, por la forma química que adoptan o por la forma farmacéutica que presentan, y la elección se realizará en función de las características del radiofármaco y de las propiedades del órgano a estudiar.

Los radiofármacos se pueden clasificar según su uso:

- ❖ Radiofármacos uso terapéutico: se administran con el propósito de irradiar tejido interno, y se basan en:
 - 1) El efecto de las radiaciones sobre el tejido blanco (target)
 - 2) Selectividad de la localización de la fuente radiactiva (*in situ*)

❖ Radiofármacos uso diagnóstico: Son verdaderos trazadores radiactivos, y se utilizan para:

- 1) Visualizar la anatomía del órgano o sistema
- 2) Evaluar el comportamiento fisiológico a nivel de los tejidos
- 3) Analizar a través de su metabolismo el comportamiento bioquímico
- 4) Determinar cuantitativamente sus parámetros farmacocinéticos

Para su desarrollo se deben considerar dos aspectos importantes:

- 1) Elección del radionucleido
- 2) Elección de su forma química

Elección del Radionucleído

Los emisores alfa o beta no se utilizan en el diagnóstico por dos razones: poseen alta transferencia de energía lineal (LET) dándole al paciente una alta dosis de radiación. No son capaces de interactuar con el cristal dando imágenes poco definidas.

Se recomiendan trazadores con energías de 120 a 400 keV. Si la energía gamma es demasiado baja se producirá una seria absorción y dispersión de la radiación en el tejido.

Se busca que el paciente reciba la dosis más baja posible al igual que la actividad residual en el cuerpo, después de finalizado el procedimiento diagnóstico. Para lograr estos propósitos se busca un radionucleido de corto periodo de semidesintegración ($T_{1/2}$), que no emita partículas β , ni radiaciones gamma de alta energía.

Radionucleidos y sus formas farmacéuticas

Una clasificación sencilla de los radiofármacos se describe a continuación:

- 1) Radionucleidos primarios: presentan utilidad diagnóstica en sus formas químicas más simples. Son soluciones de compuestos

inorgánicos del elemento respectivo, como por ejemplo el ^{131}I Na que constituye por sí mismo el radiofármaco.

2) Compuestos marcados: están formados por una molécula y un radionucleido primario de distinta naturaleza y especialmente adaptados para la administración en seres humanos. Por ejemplo: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -glucoheptanato de calcio.

Elección de su forma química

Se debe considerar que permita la incorporación al compartimento biológico deseado, donde su cinética debe ser la adecuada (su cinética debe permitir que permanezca en circulación por corto tiempo, o localizarse en cierto tipo de tejido o excretarse de una forma determinada). Así mismo el radionucleido debe ser fácilmente incorporable a la estructura del compuesto sin alterar sus propiedades. Y su excreción debe ser lo más rápida posible una vez finalizada la prueba diagnóstica, de modo que se reduzca la dosis de radiación total del paciente.

La dosis de radiación absorbida por el organismo va a depender no sólo de la emisión del radionucleído que forma parte del radiofármaco administrado, sino, además, de la energía de esa emisión, del $T_{1/2}$ (F), y del tiempo que el radiofármaco permanece en el organismo $T_{1/2}$ (B). Para valorar conjuntamente la participación de ambos factores se define el "periodo de semidesintegración efectivo" $T_{1/2}$ (E), que expresa el tiempo en el cual la radiactividad suministrada al paciente pasa a ser la mitad. Este concepto se expresa mediante la fórmula:

$$T_{1/2} E = \frac{T_{1/2} F \times T_{1/2} B}{T_{1/2} F + T_{1/2} B}$$

Idealmente el $T_{1/2}$ E de un radiofármaco, es 1.50 veces la duración del procedimiento diagnóstico. Por ello se establece un compromiso entre la dosis mínima de radiación que se administra y la dosis máxima a ser inyectada al

paciente, de tal manera de obtener una buena estadística en la medición y que la calidad de la imagen sea óptima. (3)

La acción de los radiofármacos depende del tamaño, de la forma molecular y de la carga electrónica. El tamaño y la forma determinan la biodistribución de las moléculas, pudiendo seguir varios caminos en el torrente sanguíneo: permanecer en circulación, atravesar la membrana endotelial y salir al espacio intersticial, o bien, penetrar en los espacios intracelulares. Por otra parte, se ha observado que ciertas moléculas pequeñas pueden sufrir procesos de polimerización en el interior celular y, al aumentar su tamaño y peso molecular, no pueden salir de ellas; este hecho es de suma importancia en el diseño de radiofármacos utilizados en la localización de tumores puesto que aumentan la relación "radiofármaco en órgano de interés/radiofármaco en tejido circulante".

La forma de la molécula y las variaciones estéricas son también de gran importancia; la carga total del complejo determina su comportamiento en el organismo modificando la posibilidad de unión a las proteínas plasmáticas y la capacidad de atravesar membranas. Los radiofármacos no polares tienen la propiedad de atravesar las membranas.

Radiofármaco ideal:

Las características que debe poseer un radiofármaco para considerarse ideal son:

1. Fácilmente disponible

El radiofármaco debe obtenerse con facilidad, ser económico y poder estar disponible en cualquier servicio de Medicina Nuclear. La distancia existente entre el centro productor y el centro usuario limita la disponibilidad de aquellos radiofármacos de semiperiodo muy corto, si son provistos por radiofarmacia centralizada; no así si se dispone de radiofarmacia hospitalaria.

2. Vida media efectiva corta

No superior al tiempo requerido para efectuar el estudio, evitando así una irradiación del paciente mayor de la estrictamente necesaria.

El tiempo requerido para el inicio del estudio (obtención de la imagen) depende fundamentalmente de la cantidad de actividad administrada, la fracción de actividad acumulada en el órgano diana y la ventana establecida para la gamma cámara o scanner rectilíneo. Si un radiofármaco contiene un radionucleído con una vida media física larga podría ser considerado un agente útil, siempre y cuando su vida media biológica sea relativamente corta y viceversa.

Por ejemplo el ^{169}Yb -DTPA que es rápidamente eliminado desde el organismo, es considerado un radiofármaco útil a pesar de la larga vida media del ^{169}Yb (32,0 días).

Radiofármacos que posean una vida media efectiva larga no son útiles ya que proporcionan una innecesaria dosis de radiación al paciente.

3. *Emisión radiactiva adecuada*

Los Radionucleidos que decaen por emisión de partículas no deberían ser usados como marcadores de radiofármacos. Estas partículas proporcionan un daño mayor por radiación al tejido que aquel que producen los rayos gamma y proporcionan una alta dosis de radiación al paciente, sin otorgar mayor información desde el punto de vista de imagen ya que este tipo de partículas es muy fácilmente atenuada por el tejido muscular.

Los más aceptados para este efecto son aquellos que emiten un rayo gamma cuya energía esté comprendida entre 30 y 300 keV. Energías inferiores a 30 keV son prácticamente absorbidas en su totalidad por el tejido y no son detectadas externamente por los detectores de NaI (TI), lo cual impide que se obtenga información adecuada. Por otro lado, rayos gamma con energías superiores a 300 keV son muy difíciles de colimar efectivamente con plomo u otros metales pesados.

Además, la sensibilidad de los detectores de NaI (TI) decrece con el aumento de energía particularmente sobre 300 keV. La situación ideal sería que los rayos fueran monocromáticos y posean una energía de aproximadamente 150 keV condiciones muy adecuadas para los colimadores actuales. Respecto de

la abundancia de fotones ésta debería ser lo suficientemente alta para minimizar el tiempo de imagen.

4. *Selectividad elevada por el órgano diana*

Para cualquier estudio diagnóstico o tratamiento terapéutico, el radiofármaco debe localizarse en el órgano deseado, debiendo ser la captación en los tejidos circundantes lo más baja posible. Es decir, la relación entre la captación del órgano diana y los tejidos circundantes debe ser lo más alta posible.

5. *Inercia metabólica*

El radiofármaco no debe ser metabolizado in vivo antes de su localización en el órgano diana, puesto que esto podría ocasionar una baja eficacia.

La mayoría de los radiofármacos no son metabolizados durante la exploración, sin embargo, en algunos casos, después de su acumulación en el órgano diana el radiofármaco participa en una función metabólica del mismo pudiendo obtenerse así una información funcional de ese órgano.

6. *Dosimetría*

La radiactividad inherente al radiofármaco es un efecto inevitable para el paciente que requiere ser valorado en razón de la relación costo/beneficio.

Mientras que el beneficio determina su aplicación clínica por la acción terapéutica o diagnóstica, el costo lo determina la irradiación originada, tras su administración. La energía, el periodo de semidesintegración, biodistribución, metabolismo, excreción y tiempo de permanencia del radiofármaco dentro del organismo son parámetros determinantes de la dosimetría.

La dosimetría debida a la radiación ionizante de un radiofármaco, se valora mediante la determinación de la dosis absorbida en cada zona del cuerpo que se mide en Gy (Gray), y la dosis efectiva que se mide en Sv (Sievert) y es un parámetro que pondera las diferentes dosis absorbidas en los órganos más radiosensibles del cuerpo humano.

El radiofármaco ideal será aquel que presente una dosis absorbida alta en el órgano diana cuando se quiera conseguir un efecto terapéutico y una dosis efectiva baja tanto en su aplicación terapéutica como diagnóstica.

7. Otras

Adecuada reactividad química, fácil preparación, sencillo control de calidad, etc. En definitiva, el radiofármaco ideal debe poseer aquellas características que aporten una máxima eficiencia en el diagnóstico o tratamiento y una dosis de radiación mínima al paciente. Todos los radiofármacos aportan una radiación inevitable al paciente, no existiendo por tanto el radiofármaco ideal. La elección de un radiofármaco vendrá condicionada por el resultado del análisis de todos los factores anteriores.

Los radiofármacos marcados con ^{99m}Tc son los más utilizados con fines diagnósticos por las siguientes características que posee, mencionadas anteriormente:

- ❖ Periodo de semidesintegración de 6,0 horas.
- ❖ Emisión de radiación gamma (sin emisión beta) de 141 keV de alto rendimiento.
- ❖ Facilidad de formación de compuestos de coordinación con diferentes ligandos.

Distribución y eliminación (4)

Después de la absorción o tras la inyección intravenosa, los radiofármacos se distribuyen y eliminan del organismo de forma similar a la de cualquier otro fármaco. Dependiendo de factores fisiológicos (flujo sanguíneo, situación fisiopatológica, entre otros) y de las propiedades fisicoquímicas del radiofármaco (liposolubilidad, unión a proteínas plasmáticas, entre otros) pueden eliminarse inalterados o después de sufrir un proceso de biotransformación metabólica.

Los radiofármacos se unen en distinto grado a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, aunque alguno se une específicamente a otras

proteínas, como es el caso de los iones metálicos de In y Ga, los cuales se unen firmemente a la transferrina del plasma. En la unión del radiofármaco a las proteínas plasmáticas influyen factores debidos al radiofármaco como son la carga de éste y su pH, y factores debidos a las propias proteínas como su naturaleza y la concentración de aniones en el plasma.

De estos factores cabe destacar el papel que juega la composición de la proteína en grupos carboxilos, aminos e hidroxilos, así como la configuración de estos grupos en la estructura molecular. Estos factores determinan el alcance y la fuerza de unión con el radiofármaco lo que afecta a la distribución y aclaramiento plasmático del radiofármaco, así como a su captación por el órgano diana.

Mecanismos de acción (4)

Como se ha indicado, los radiofármacos no suelen presentar acción farmacodinámica por lo que su mecanismo de acción es en realidad un mecanismo de afinidad selectiva por el órgano diana.

Se localizan en una determinada región del organismo por uno de los siguientes mecanismos:

a) Transporte activo

El radiofármaco es captado en contra de un gradiente de concentración, por ejemplo el ^{131}I como $^{131}\text{I}\text{Na}$ es captado por la glándula tiroides. Este mecanismo da información de la morfología y funcionalismo del órgano estudiado.

b) Bloqueo capilar

En este mecanismo se basa la gammagrafía de perfusión pulmonar. Se administra una suspensión de microesferas o macroagregados de albúmina con un tamaño superior al de los capilares pulmonares donde quedarán atrapadas. La distribución de las partículas administradas es proporcional a la perfusión regional.

c) Secuestro celular

El bazo es el órgano encargado de retirar los eritrocitos alterados o dañados de la circulación.

Inyectando eritrocitos marcados y sensibilizados con algún agente químico o con calor, éstos son retirados por el bazo obteniendo una imagen de este órgano.

d) Fagocitosis

Las células del sistema retículoendotelial tienen la capacidad de fagocitar partículas de pequeño tamaño con un diámetro comprendido entre 20-500 nm. El tamaño de las partículas determina qué órgano es el más idóneo para su localización.

Las partículas más grandes son captadas por el bazo, las de tamaño medio por el hígado y las más pequeñas son captadas por la médula ósea.

e) Localización compartimental

La distribución espacial inicial del radiofármaco se restringe a un compartimento definido, como puede ser el sistema circulatorio, líquido cefalorraquídeo y otros.

f) Adsorción química:

Cuando el radiofármaco se fija a la superficie de una estructura sólida como en el caso del $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ sobre la superficie de los cristales de hidroxapatita.

g) Reacción antígeno-anticuerpo

Es el caso del empleo de anticuerpos marcados con un radionucleido para que se fijen sobre los antígenos específicos. Un ejemplo es el In-111-Oncoscint para localizar carcinoma colorectal.

h) Unión a receptores

Cuando el radiofármaco presenta alta afinidad por los sitios de unión de un determinado receptor. Como ejemplo el In-111-octeotrido para localizar tumores neuroendocrinos.

i) Difusión simple

El radiofármaco atraviesa las membranas por difusión simple para unirse a componentes celulares, como por ejemplo el HMPAO que difunde al Sistema Nervioso Central (SNC).

Radiofármacos para uso diagnóstico (6)

1. Sistema nervioso

Están autorizados radiofármacos de ^{99m}Tc marcando la exametazima, y el bisisato. También se utiliza el ¹²³I marcando el Ioflupano. Su solubilidad les permite atravesar la barrera hematoencefálica, siendo metabolizado un máximo de un 10% de la dosis administrada en el cerebro. El resto de actividad sigue una ruta de excreción por vía urinaria y entérica.

Su eficacia radica en estudios de perfusión cerebral y su seguridad se establece en índices de dosimetría aceptables (inferiores a 8 mSv/exploración) y no presentan contraindicaciones reseñables.

Se acepta su administración con un control de calidad superior al 90%.

2. Sistema renal

Se dispone de diferentes radiofármacos de tecnecio-99m, bien marcando el ácido dimercaptosuccínico (DMSA), bien el ácido dietilaminopentacético (DTPA) o bien la mertiatide (MAG-3).

Su eficacia diagnóstica radica en que permiten obtener imágenes del parénquima renal (DMSA) o bien permiten obtener imágenes dinámicas y morfológicas a la vez al ser eliminados específicamente por filtrado glomerular (DTPA) o son representativos del flujo plasmático renal (MAG-3).

El edetato (EDTA) marcado con cromo-51 es también un emisor gamma, y aunque sus características físicas no le permiten ser detectado como imágenes, su aclaramiento plasmático permite valorar el filtrado glomerular. Con dosimetrías inferiores a 2 mSv/exploración no presenta contraindicaciones de interés. Control de calidad con un porcentaje superior al 95%.

3. *Sistema reticuloendotelial*

Se utilizan diversos radiofármacos marcados con tecnecio-99m. Su eficacia radica en el carácter coloidal de la molécula, según sea su tamaño permite estudiar el sistema reticuloendotelial (hígado, bazo, médula ósea) o bien para valorar los vasos linfáticos.

En el primer caso se administra por vía endovenosa y en el segundo caso por vía subcutánea. Su dosimetría es del orden de 5 mSv/exploración. Presenta controles de calidad superiores al 95%.

4. *Sistema cardíaco*

Se utilizan diferentes radiofármacos marcando radioisótopos de tecnecio, talio y emisores de positrones cuya característica común es que son captados por el miocito en un alto porcentaje.

Marcados con ^{99m}tecnecio se están utilizando la tetrofosmina y el metoxiisobutilisonitrilo (MIBI). El ²⁰¹talio en forma de cloruro tiene un comportamiento similar al potasio. Como radioisótopos emisores de positrones hay varios descritos, como el ¹³amonio, en la bibliografía científica, no estando disponible en muchos países latinoamericanos.

Los propios hematíes del paciente marcados con ^{99m}tecnecio también se utilizan para valorar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Se requiere de procesos informáticos sofisticados para el tratamiento de las imágenes y delimitar las áreas de interés respecto al resto de su distribución en el organismo. Su eficacia radica en la valoración de zonas isquémicas del miocardio, así como su funcionalidad y su valoración en diferentes condiciones del paciente entre situación de estrés y de reposo.

La dosimetría del ^{201}Tl es la más alta respecto al resto, además de tener un costo mayor y una menor disponibilidad, por lo cual ha sido desplazado de la práctica clínica por los radiofármacos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ que presentan controles de calidad superiores al 95%.

5. Sistema pulmonar

La eficacia diagnóstica con radiofármacos en el pulmón radica en que permite valorar dos funciones distintas según la vía de administración:

- ❖ La ventilación alveolar.
- ❖ La perfusión sanguínea del parénquima.

En el primer caso se administra el radiofármaco por vía inhaladora en forma de aerosol y se obtienen imágenes de su distribución alveolar. En la práctica se utilizan aerosoles de tecnecio-99m marcando el dietilaminopentacético (DTPA) o bien radioisótopos de gases nobles como el Xenon-133 y el Criptón-81m.

Por otra parte, la perfusión sanguínea se determina por la administración intravenosa de macroagregados de albúmina humana marcada con tecnecio-99m que se localizan en los capilares del parénquima pulmonar permitiendo obtener imágenes de la perfusión sanguínea pulmonar.

La seguridad viene condicionada por el riesgo de espasmo bronquial en la ventilación y de la existencia de shunt cardio-pulmonar en los estudios de perfusión.

El control de calidad radica en la comprobación de las partículas de macroagregados de albúmina en un tamaño inferior a $150\ \mu\text{m}$ y en un número no superior a 800.000 por dosis. La pureza radioquímica suele ser muy alta superior al 95%.

6. Sistema óseo

Para estos estudios existen diferentes radiofármacos marcados con tecnecio-99m. El principio activo del radiofármaco suele ser un complejo fosforado que se localiza en los huesos por fenómenos de adsorción sobre los cristales de hidroxiapatita.

Cerca del 50% de la actividad se elimina por orina en la primera hora post-inyección. Las áreas de mayor actividad osteogénica captan mayor cantidad de radiofármaco, hecho que se traduce en una localización más intensa de la imagen gammagráfica del hueso. Su eficacia diagnóstica radica en la diferenciación de las distintas patologías del hueso, desde la localización de infección hasta la determinación de metástasis óseas derivadas de diferentes neoplasias.

Su seguridad dosimétrica se expresa en 6 mSv/exploración, teniendo que ser valorada su administración en pacientes con hipocalcemia.

Al igual que el resto de radiofármacos marcados con tecnecio-99m presentan una alta pureza radioquímica (superior al 95%).

7. Sistema endocrino

Se utilizan radiofármacos del tecnecio-99m y de diferentes radioisótopos del yodo (yodo-123, yodo-131) y otros radionucleidos como el Indio-111.

El tecnecio-99m en forma de pertecnato se distribuye dentro del organismo en la tiroides, estómago y plexos coroideos. Su eficacia diagnóstica radica en las diferentes patologías que cursan con afectaciones de estas áreas.

Radiofármacos del yodo-123 y yodo-131 como sal sódica son utilizados en las valoraciones de tiroides, ya que se metabolizan específicamente en esta glándula. Aunque las dosimetrías de las dosis radiactivas absorbidas por el organismo son más altas para los radioisótopos del yodo, continúan utilizándose por ser mejor su especificidad metabólica.

Todos ellos presentan una alta pureza radioquímica.

8. Sistema hematológico

Normalmente se utiliza el marcaje de las diferentes células sanguíneas disponiéndose de varios radiofármacos marcados con cromo-51, tecnecio-99m, indio-111.

Básicamente, el marcaje radica en la obtención de una muestra sanguínea del paciente, su purificación o enriquecimiento de la muestra en la célula de

interés, su marcaje y purificación posterior antes de su readministración al paciente.

La eficacia diagnóstica varía según el tipo de célula marcada y su función dentro del organismo.

El marcaje de hematíes permite la visualización de los vasos sanguíneos y se utilizan para la determinación de la volemia, masa celular (cromo-51), función ventricular y búsqueda de sangrados ocultos (tecnecio-99m).

Una modalidad específica es la alteración morfológica final de los hematíes marcados con tecnecio-99m que permite valorar la imagen esplénica al ser este órgano el responsable de su catabolización.

Si las células marcadas con tecnecio-99m son los propios leucocitos del paciente, su localización permite valorar la existencia de focos infecciosos en las distintas zonas del organismo, ya sea en tejido óseo, articular o en abscesos ocultos.

Finalmente, si las células marcadas con Indio-111-oxima son las plaquetas, permite valorar su cinética y establecer la supervivencia plaquetar en trombocitopenias. La seguridad de estas exploraciones radica en garantizar las condiciones asépticas de la manipulación de la sangre del paciente y evitar errores de identificación de las muestras.

La dosimetría oscila entre un 2 y 8 mSV/exploración. El control de calidad además de la pureza radioquímica del radiofármaco se establece en el rendimiento del marcaje y en la viabilidad final de las propias células marcadas.

9. Tumores sólidos

Radionucleidos como el galio-67 en forma de citrato se ha venido utilizando con este fin. Aunque no se conoce bien su tropismo se discute que su carácter catiónico sea el responsable de su localización. En este sentido otro radionucleido como el talio-201 en forma de cloruro parece tener el mismo comportamiento. Precisamente este carácter catiónico de la molécula se ha utilizado en el radiofármaco del 99mTc marcando el metoxiisobutilisonitrilo (MIBI), estando autorizado su uso en el estudio de las neoplasias de mama, por

hipermetabolismo tumoral en presencia de mitocondrias, diferente recidiva de cicatriz postquirúrgica. Las ventajas que a priori presenta este radiofármaco es su mejor detección externa con una menor radiación absorbida indeseable por el paciente.

El iodo-123 marcando la metaiodobencilguanidina (MIBG) se utiliza para la localización y estudio de tumores originarios embriológicamente de la cresta neuronal como los neuroblastomas.

Otro radiofármaco utilizado en este campo es el indio-111 marcando un análogo de la somastostatina como es el octeótrido, que se utiliza en localizar tumores portadores de receptores de somastotatina. Recientemente se han desarrollado radiofármacos de tecnecio-99m marcando anticuerpos monoclonales específicos de diversos tumores. Su amplia biodistribución los hace muchas veces inespecíficos para la localización tumoral a estudiar.

Avances recientes de la utilización de emisores de positrones como el fluor-18 marcado a la desoxiglucosa parece obtener una mayor sensibilidad en la detección y localización de metástasis.

La eficacia diagnóstica de estos radiofármacos radica obviamente en la localización y control de recidivas de masas tumorales neoplásicas.

Su seguridad viene condicionada o por su dosimetría como es el caso del galio-67 y talio-201 o por la sensibilización a anticuerpos murínicos en el caso de los anticuerpos monoclonales.

El control de calidad se mantiene en la tónica del resto de radiofármacos con una alta pureza radioquímica superior al 95%.

Radiofármacos para uso terapéutico (6)

El radiofármaco utilizado en terapia, una vez administrado y localizado en la célula o zona patológica de interés, la energía que es cedida provoca el efecto terapéutico que se desea. Según su biodistribución podemos considerar el tipo de terapia en:

1. *Antiinflamatoria*

Se trata de radiofármacos marcados con itrio-90, erbio-169, renio-185 y el oro-198 marcando moléculas de característica coloidal que se administran en cavidades corporales. El aspecto coloidal les permite permanecer dentro del recinto en el que se han administrado sin difundir fuera de él.

2. *Metabólica*

Otros radiofármacos con fines terapéuticos son los que aprovechan su metabolización para hacer llegar al área de interés su acción terapéutica. En este caso consideraríamos los radiofármacos marcados con yodo-131, estroncio-89 y samario-153.

El yodo-131 en forma de yoduro sódico es metabolizado en un 35% en la glándula tiroides siendo el resto eliminado en su mayor parte en orina. Patologías sucintas de interés para ser administrado son las neoplasias de la glándula y en su hiperfunción, siendo el radiofármaco que en estas patologías, el que tradicionalmente se viene empleando en los servicios de Medicina Nuclear.

Otro radiofármaco empleado marcado con yodo-131 es la metaiodobencilguanidina (MIBG) que se emplea en tumoraciones diagnosticadas y captantes de dicho radiofármaco precursor de noradrenalina.

El estroncio-89 en forma de cloruro se utiliza como paliativo del dolor óseo en metástasis óseas de carcinoma de próstata. La localización de este radiofármaco en el hueso y en mayor parte en donde existe la metástasis representa un alivio del dolor.

En el mismo sentido se emplea el samario-153 formando complejo con el etilendiaminotetrametilfosfórico (EDTMP), que tanto se utiliza en metástasis óseas de carcinoma de próstata como de mama. Su tiempo efectivo es muy corto y requiere el uso de dosis de mayor actividad.

También tradicionalmente el fósforo-32 en forma de fosfato sódico se ha utilizado en el tratamiento de la policitemia vera como depresor medular.

Por regla general, los radiofármacos de uso terapéutico se distribuyen para su administración directa y sólo requieren del ajuste de la dosis para cada paciente. El propio laboratorio productor asegura su calidad no requiriendo de la práctica de controles de calidad.

Se encuentran en fase de ensayo clínico radiofármacos de anticuerpos tumorales específicos de cáncer de ovario y tumores cerebrales marcados con itrio-90 en el tratamiento de recidivas de estas enfermedades. En estos casos se requiere de una preparación y síntesis del radiofármaco en la propia Unidad de Radiofarmacia y es obligado garantizar su calidad mediante la determinación de la pureza radioquímica final del preparado.

Control de Calidad

Luego de la preparación de un radiofármaco y previo a su utilización en pacientes, es necesario verificar la calidad del mismo, para lo cual deben ser sometidos a una serie de controles.

El Control de Calidad se define como una serie de test, observaciones y análisis que indican la identidad, calidad y cantidad de todos los ingredientes del producto controlado y que demuestren que la tecnología empleada en su formulación y manufactura da lugar a un producto con las características deseadas. En las moléculas marcadas destinadas a la administración en humanos hay dos aspectos a tener en cuenta en su control: por un lado el aspecto químico y radioquímico y por otro el aspecto farmacéutico.

El aspecto farmacéutico del control de las moléculas marcadas implica considerarlas como un producto farmacéutico, el que generalmente se administra por vía intravenosa y debe, por lo tanto, reunir todas las características y ser sometido a todos los controles correspondientes a un preparado inyectable: aspecto visual, pH, isotonicidad, esterilidad, etc. Una particularidad, sin embargo, de los radiofármacos es que, debido al corto período de semidesintegración del radionucleido, los mismos se preparan y utilizan en el día, mientras que los resultados de muchos de los controles aun no se han obtenido (ejemplo: el test de esterilidad requiere un mínimo de 7

días). Es, por lo tanto, de fundamental importancia que los precursores inactivos, el radionucleido empleado en la marcación, hayan sido preparados de acuerdo con las reglas generales de Buenas Prácticas de Manufactura. Los Controles Farmacéuticos son realizados por el productor de los insumos radiofarmacéuticos.

Los controles serán clasificados en dos grandes grupos a saber:

1. Controles Físicoquímicos:

Inspección visual

La apariencia física de un radiofármaco es importante tanto en el momento de la recepción del producto como antes de ser administrados. El profesional radiofarmacéutico deberá estar familiarizado con el color y estado físico de los diferentes radiofármacos.

Cualquier desviación del color y claridad de una solución debe ser analizada exhaustivamente, ya que puede reflejar cambios en el radiofármaco que podrían eventualmente alterar su comportamiento biológico.

Tamaño y número de partículas

Las suspensiones coloidales o preparaciones de agregados deben poseer un determinado tamaño de partículas de acuerdo al órgano que se desea estudiar. El tamaño se determina por filtración a través de membranas de diferentes diámetros de porosidad o microscopio como en el caso de los Macroagregados de Albúmina (MAA), utilizando una cámara de conteo de glóbulos blancos, el porcentaje de la radiactividad retenida por cada filtro es calculado.

Pureza química

La pureza química de un radiofármaco es la fracción de masa total presente en una forma química deseada. Las impurezas químicas pueden ser introducidas inadvertidamente en el radiofármaco antes, durante y después de la marcación.

Fundamentalmente importan las impurezas que puedan alterar el comportamiento fisicoquímico y/o biológico del radiofármaco o producir efectos tóxicos en el paciente. La determinación de las impurezas químicas se realiza por colorimetría, ensayos a la gota o análisis por activación.

pH

Todos los radiofármacos deben contener una concentración apropiada de iones hidrógeno, para su estabilidad e integridad. El pH ideal para su administración endovenosa debe ser alrededor de 7,4 aunque puede variar de 2 a 8, debido a la alta capacidad reguladora de la sangre. El pH de una solución es universalmente medido con un electrodo de vidrio y pH-metro, teniendo en cuenta la estabilidad del producto.

Isotonicidad

Se llama isotonicidad a las soluciones que tienen igual presión osmótica. En el caso de una solución inyectable se debe considerar la isotonicidad con respecto al suero sanguíneo. El control se puede realizar por diversos métodos, siendo los más prácticos aquellos que determinan la presión osmótica por medio del descenso crioscópico.

Determinación de Radioactividad

Es la medida de radioactividad presente en una preparación. Si bien el sistema de unidades ha definido el Becquerel (Bq), en muchos países se continúa utilizando el Curie (Ci) y submúltiplos. El análisis se realiza usando equipos de detección en base al tipo y energía de la radiación emitida siendo práctica común en Radiofarmacia Hospitalaria al empleo de un calibrador de dosis.

Pureza Radionucleídica.

Se define como la relación de actividad de un radionucleido dado respecto a la actividad total de las muestras, expresándose usualmente en términos de

porcentaje. La presencia de impurezas radionucleídicas puede causar error de dosificación, incremento de radiación absorbida y/o error diagnóstico.

Pureza Radioquímica

Puede ser definida como la fracción de la radioactividad total en la forma química deseada presente en el radiofármaco. Estas impurezas pueden ser causadas por descomposición del radiofármaco, por acción del disolvente utilizado, temperatura, luz, radiólisis o marcación de una impureza con el mismo radionucleido. Los métodos analíticos más usados son: precipitación, cromatografía en papel, capa fina y en gel, electroforesis en papel y en gel, cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) y extracción por solvente.

2. Controles biológicos

Esterilidad

Es la ausencia de bacterias o microorganismos viables en un producto radiofarmacéutico. Los procedimientos de esterilización más comunes en Radiofarmacia son el uso de calor húmedo, calor seco, filtración e irradiación gamma. La verificación de esterilidad se efectúa por incubación de una muestra en medios de cultivo que sean capaces de ofrecer condiciones ideales para la multiplicación de los más diversos microorganismos, bacterias y hongos.

Apirogenicidad

Pirógenos son ciertas proteínas y polisacáridos producto del metabolismo de los microorganismos de 0.05 a 1.00 micra de tamaño. Son sustancias hipertermizantes, generalmente solubles y termoestables. Por ello, esterilidad no garantiza apirogenicidad. Los métodos usuales para la determinación de pirógenos son el método "in vivo" usando conejos y el método "in vitro" usando test de endotoxinas bacterianas (LAL).

Toxicidad

Es necesario considerar el balance riesgo- beneficio, el estudio tiene por objetivo establecer aproximadamente un factor de seguridad y determinar cual será la reacción por sobredosis. Debido a las pequeñas cantidades en que se administran los radiofármacos normalmente el efecto tóxico por composición química es despreciable. Toxicidad por efectos físicos se presenta en agentes para imagen pulmonar que actúan por bloqueo capilar.

Biodistribución.

El objetivo de esta evaluación es determinar la potencial utilidad en humanos a partir de resultados en animales. Por ello, la elección del modelo debe tener en cuenta las diferencias anatómicas y funcionales de manera que se asemejen lo más posible a la situación clínica a evaluar. La dosis y volumen del producto que se desea inyectar depende del radiofármaco, de la vía de administración y de la finalidad del estudio.

Afinidad biológica

Algunos radiofármacos incluyen marcación de anticuerpos, los que requieren controles específicos que garanticen su inmunoreactividad. La inmunoreactividad puede ser determinada midiendo la fracción del anticuerpo al antígeno en relación a la concentración del anticuerpo total, en una solución o suspensión del antígeno. La extrapolación a concentración infinita de antígeno dará la fracción inmuno-reactiva.

Estabilidad

Es dependiente del tiempo, de la exposición a la luz, de la temperatura y la radiólisis. Mientras mayor sea la exposición de un radiofármaco a estos parámetros, mayor será la probabilidad de sufrir alteraciones en su calidad.

En la Radiofarmacia Hospitalaria los dos controles básicos a los que debe ser sometida toda molécula marcada son:

1. Medida de actividad: se mide mediante un calibrador de dosis o contador de centelleo sólido previamente calibrado.
2. Control de pureza: el término pureza tiene, en este caso, varios significados:

Pureza Química

Se define como la fracción de la masa total presente en la forma química deseada. Las impurezas químicas que pueden estar presentes tienen su origen en las materias primas empleadas: ligandos, agentes reductores o solución de radionucleido.

Ligandos y agentes reductores son controlados por el productor y nos deben llegar con su calidad certificada. Lo mismo ocurre con el radionucleido. En el caso particular de los generadores de radionucleidos, estos pueden sufrir alteraciones como consecuencia del transporte y es, por lo tanto, recomendable someter el primer eluido a diversos controles.

La principal impureza química que puede provenir de la solución de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ es el ión Al^{+3} proveniente de la alúmina impregnada en la columna cromatográfica del generador. El nivel máximo permitido es de 10 ppm y se determina por método colorimétrico utilizando aluminón como indicador. La presencia de aluminio en el eluido del generador puede interferir con la marcación o modificar el comportamiento fisicoquímico y biológico de la molécula marcada, por ejemplo, provocando la floculación de especies coloidales.

Estas mismas consideraciones se aplican a los eluidos de ^{188}Re , ya que los generadores $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ también tienen columna de alúmina.

Pureza Radionucleídica

Es la fracción de la actividad total de la muestra correspondiente al radionucleido de interés. Las impurezas radionucleídicas presentes en una

muestra de un radionucleido cualquiera se vinculan principalmente al método de producción del mismo u obedecen a una separación incompleta durante el procesamiento radioquímico. La determinación de las mismas es realizada por el proveedor, generalmente mediante técnicas espectrométricas.

La presencia de impurezas radionucleídicas en compuestos marcados de uso humano es muy importante en la medida en que aumentan la dosis recibida por el paciente y pueden ser notoriamente más radiotóxicas que el radionucleido de interés.

En el caso del ^{99m}Tc proveniente de generador, la impureza radionucleídica que puede aparecer es el ^{99}Mo . Su presencia en el eluido indica fallas en el montaje del generador o problemas mecánicos en el transporte. Su determinación, en el primer eluido, suele realizarse en calibrador de dosis mediante método de atenuación empleando un blindaje de Pb de espesor calibrado.

La cantidad de ^{99}Mo debe ser menor de 0.15 KBq/ MBq de ^{99m}Tc (0.015 $\mu\text{Ci}/\text{mCi}$) en el momento de la administración. Es de destacar que la pureza radionucleídica varía con el tiempo ya que el radionucleido principal y contaminante tiene distinto período de semidesintegración.

El ^{99}Tc presente siempre en los eluidos de generador es un radionucleido diferente al ^{99m}Tc , por lo que estrictamente debería ser considerado una impureza radioquímica. Por ser isótopo del ^{99m}Tc , no pueden ser separados y eso determina que su presencia sea inevitable. La cantidad de átomos de ^{99}Tc presente aumenta significativamente si transcurren períodos prolongados sin eluir el generador y también si usamos un eluido obtenido mucho tiempo antes. La utilización de eluidos frescos y la elución periódica del generador son las únicas formas de minimizar su presencia. La presencia de ^{99}Tc tiene efectos adversos en la marcación especialmente cuando la cantidad de reductor presente es baja. Desde el punto de vista de la radioprotección esta impureza no es importante ya que la actividad de ^{99}Tc en eluidos de generador es siempre despreciable.

Para el ^{188}Re las impurezas radionucleídicas esperables son ^{188}W , así como otros radionucleidos que se forman conjuntamente con éste en su producción,

fundamentalmente ^{192}Ir , ^{191}Os y ^{60}Co . Todos ellos se detectan y cuantifican por espectrometría.

Pureza Radioquímica

Es la fracción de la actividad total de la muestra presente en la forma química deseada. En el caso que nos ocupa la forma deseada es como complejo de coordinación con el ligando de interés. Las impurezas radioquímicas aparecen como consecuencia de reacciones químicas competitivas en el proceso de marcación o por descomposición (radiolítica o no) del producto final.

El pertecneiato y el Tc reducido hidrolizado (o coloide de Sn con Tc adsorbido, que se comporta de igual manera) son las impurezas radioquímicas esperables en cualquier compuesto marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Especies análogas son esperables en marcaciones con Re.

El Tc reducido hidrolizado comunmente llamado coloide y el coloide de estaño con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ adsorbido son especies de naturaleza química imprecisa, pero que se caracterizan por no migrar en los sistemas cromatográficos o electroforéticos convencionales debido a su tamaño de partícula.

Existen otras impurezas posibles que dependen de cada caso particular como por ejemplo el complejo secundario del HMPAO, ya discutido anteriormente o derivadas del método empleado en la marcación. Cuando la marcación se realiza por sustitución de ligandos es posible que el complejo precursor esté presente como impureza radioquímica (Ej: EDTA marcado en el ECD, cisteína marcada en el MIBI).

Para las marcaciones con otros metales trivalentes, el metal sin combinar será la principal impureza esperable. En las marcaciones con yodo será el ión yoduro.

La Pureza Radioquímica se determina por métodos analíticos *in vitro* y por biodistribución en animales de experimentación. Los métodos *in vitro* más empleados son la cromatografía en papel o capa fina, cromatografía en columna (intercambio iónico y gel filtración), electroforesis, extracción por solventes o HPLC.

La cromatografía en papel o en capa fina es el método de control más ampliamente usado cuando la marcación se realiza en una Unidad de Radiofarmacia Hospitalaria, debido a la facilidad y rapidez del método así como a la carencia de otro tipo de equipamiento. A través de la selección del soporte y sistema de solventes adecuado es posible separar las distintas especies.

Teniendo en cuenta que las especies esperadas son al menos 3 es generalmente necesario emplear un sistema de al menos 2 cromatografías diferentes para poder cuantificarlas.

Los soportes más empleados son el papel y el ITLC, (Instant Thin Layer Chromatography), que consiste en una base de fibra de vidrio impregnada en sílica (ITLC-SG) o alúmina (ITLC-SA). Es una variante de los soportes convencionales de TLC que permiten separaciones más rápidas pero perdiendo en resolución.

Las fases móviles seleccionadas dependen fundamentalmente de la polaridad de la molécula marcada.

Para los compuestos hidrofílicos y si se espera la formación de un único complejo se emplea el siguiente sistema de 2 cromatografías:

Cromatografía I

Soporte: Papel o ITLC

Fase móvil: metietilcetona, acetona o metanol

En este sistema las distancias migradas (R_f) de cada una de las especies esperadas serán:

Complejo $R_f = 0.0$; Coloide $R_f = 0.0$; Pertecneciato $R_f = 1.0$

Cromatografía II

Soporte: Papel o ITLC

Fase móvil: suero fisiológico (NaCl 0.9%)

Los R_f esperados serán en este caso son:

Complejo $R_f = 1.0$; Coloide $R_f = 0.0$; Pertecneciato $R_f = 1.0$

Combinando los resultados de los 2 sistemas es posible cuantificar las 3 especies. Es necesario tener en cuenta que si bien los R_f de las impurezas en estos sistemas son conocidos, el R_f del complejo puede variar según sus características químicas. Los valores de R_f anteriores corresponden a los complejos hidrofílicos más conocidos, como DTPA, glucoheptonato, etc. Cuando se investiga en nuevos compuestos es necesario determinar experimentalmente los R_f .

Respecto a estos sistemas es importante puntualizar que la acetona, que tiene una constante dieléctrica y un contenido de agua mayor que la metiletilcetona puede sobreestimar la cantidad de pertecneciato en complejos altamente hidrofílicos.

Otro problema puede ser la oxidación de las especies reducidas por el oxígeno atmosférico antes o durante la corrida, especialmente si la gota se deja secar.

Se han reportado casos de retención inespecífica de compuestos (adsorción al soporte). Esto puede deberse a reacciones del complejo con impurezas metálicas presentes en el papel.

Para complejos lipofílicos la situación es otra porque el R_f en acetona puede ser distinto de 0, inclusive puede llegar a ser 1. Este es, por ejemplo, el caso del $^{99m}\text{Tc-ECD}$, del $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ y del $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$.

En casos de formación de más de un complejo, como en el HMPAO la situación es más compleja. La cantidad de especies que debo resolver en mi sistema es ahora 4 en vez de 3 y por lo tanto necesito 3 sistemas cromatográficos:

- a) ITLC/ SF: complejo lipofílico $R_f = 0.0$; complejo secundario $R_f = 1.0$; coloide $R_f = 0.0$; pertecneciato $R_f = 1.0$
- b) Whatman/ Acetona: complejo lipofílico $R_f = 1.0$; complejo secundario $R_f = 0.0$; coloide $R_f = 0.0$; pertecneciato $R_f = 1.0$
- c) Papel/ acetonitrilo: agua (50:50): complejo lipofílico $R_f = 1.0$; complejo secundario $R_f = 0.0$; coloide $R_f = 0.0$; pertecneciato $R_f = 0.0$

A medida que los complejos se vuelven más sofisticados, al igual que los métodos de marcación aumenta la posibilidad de impurezas y debe aumentar la especificidad de los métodos empleados para el control. Pueden estar presentes complejos con los ligandos intermediarios, productos de degradación de los ligandos que se marquen, o productos de degradación de los complejos. Algunos complejos dan lugar a diferentes isómeros de propiedades diferentes, especialmente en lo referente a biodistribución

La cromatografía líquida de alta precisión es una herramienta muy superior a la cromatografía en capa fina convencional, para determinar la pureza radioquímica cuando queremos diferenciar múltiples especie.

Si bien no es usual encontrar este tipo de equipamiento en las Clínicas de Medicina Nuclear es prácticamente indispensable su uso en las etapas de desarrollo así como en el Control de los kits en los centros de producción.

La sensibilidad del análisis por HPLC es mucho mayor que la de los sistemas clásicos de cromatografía. Así, permite detectar impurezas que otros sistemas no logran resolver.

El estudio de la distribución biológica de los complejos en animales de experimentación es un control que no debe realizarse cada vez que se prepara un complejo pero si durante la investigación previa y en control de partidas de kit que se preparen. Permite determinar el comportamiento biológico, predecir la utilidad diagnóstica, detectar problemas de marcación o inestabilidad in vivo por la presencia de pertechnetato en tiroides o de coloide en hígado, pulmón o bazo. Es una etapa esencial en el establecimiento de la eficacia de un nuevo agente y en la evaluación preclínica de un Radiofármaco. También complementa el análisis de estabilidad de kits y de la pureza radioquímica. En el caso de biomoléculas, además de los ensayos de pureza será necesario implementar controles que aseguren que se ha preservado la bioactividad.

Estrategias para la marcación

Los Radiofármacos son productos radiactivos de calidad farmacéutica que pueden presentarse en una variedad de formas químicas: pueden ser átomos radiactivos, sales inorgánicas o moléculas marcadas, entre otros.

Una molécula marcada es aquella en la que se han sustituido uno o más átomos por otros que le confieren alguna característica que permite diferenciarla de la original ("marcas"). Dichas marcas pueden ser de variada naturaleza: radiactiva, fluorescente, luminiscente, enzimática, o incluso puede tratarse de isótopos estables del átomo original pero que se distinguen por tener distinta masa. En las tablas siguientes se muestran los radionucleidos de aplicación más frecuente en Radiofarmacia, tanto para diagnóstico como para terapia, junto con sus propiedades nucleares.

Tabla # 1. Principales radionucleídos empleados en diagnóstico. (7)

NUCLEIDO	MODO DE DECAIMIENTO	PERÍODO de SEMIDESINTEGRACIÓN*
¹¹ C	β+	20.38 m
¹³ N	β+	9.96 m
¹⁵ O	β+	2.03 m
¹⁸ F	β+	109.70 m
⁶⁷ Ga	Captura electrónica	78.30 h
^{99m} Tc	Transición isomérica	6.00 h
¹¹¹ In	Captura electrónica	2.81 d
¹²³ I	Captura electrónica	13.20 h
¹³¹ I	β-, γ	8.02 d
¹³³ Xe	Captura electrónica	5.25 d
²⁰¹ Tl	Captura electrónica	73.10 h

Tabla # 2. Principales radionucleídos empleados para terapia. (7)

NUCLEIDO	EMISIÓN	PERIODO DE SEMIDESINTEGRACION*
³² P	β-	14.30 d
⁸⁹ Sr	β-	50.50 d
⁹⁰ Y	β-, γ	64.10 d
¹³¹ I	β-, γ	8.02 d
¹⁶⁵ Dy	β-, γ	2.35 h
¹⁸⁶ Re	β-, γ	90.64 h
¹⁸⁸ Re	β-, γ	16.98 h
¹⁵³ Sm	β-, γ	46.75 h
¹¹¹ In	C.E, Electrones Auger	2.81 d
^{117m} Sn	C.E Electrones Auger	13.60 d
¹²⁵ I	C.E Electrones Auger	60.14 d
²¹² Bi	α	60.60 m
²¹¹ At	α	7.22 h

Observando dichas tablas vemos que, salvo algunas pocas excepciones (básicamente los radionucleidos emisores de positrones), los radionucleidos usados en Radiofarmacia no son isótopos de elementos presentes en moléculas biológicas. Se trata mayoritariamente de metales de transición o de elementos lantánidos que al unirse a moléculas tanto orgánicas como inorgánicas forman compuestos con características propias, generalmente muy diferentes a las del ligando sin "marcar" y fuertemente dependientes de las propiedades químicas del radionucleido.

A pesar de ello se ha logrado integrar este tipo de nucleidos en Radiofármacos que participan en una variedad de procesos fisiológicos permitiendo el diagnóstico o la terapia de diferentes patologías.

Más recientemente la atención se ha centrado en la marcación con estos mismos radionucleidos de moléculas biológicamente activas (anticuerpos, péptidos, enzimas, citoquinas, entre otros) lo que ha requerido un gran esfuerzo en el diseño de métodos de marcación especiales que preserven la bioactividad.

Métodos de Marcación

La marcación se puede clasificar en:

- ❖ Isotópica: Cuando se reemplazan uno o más átomos de un elemento por un isótopo del mismo
- ❖ No isotópica: Si se sustituye(n) átomo(s) de un elemento por átomo(s) de otro. En nuestro caso se tratará generalmente de marcaciones no isotópicas.

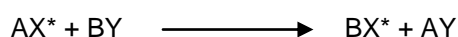
Según el número de marcas de la molécula se dice que el marcado es:

- ❖ Simple: Si tiene un solo átomo marcado
- ❖ Múltiple: Cuando tiene más de uno.

En Radiofarmacia el marcado será siempre simple.

La marcación se realiza generalmente por alguno de los 2 métodos que describiremos en forma general a continuación:

- a) Intercambio. Se trata de reacciones en las que uno de los reactivos intercambia algún átomo con otro de los reactivos de acuerdo al siguiente esquema general:



El intercambio será isotópico si X e Y son isótopos o no isotópico en caso contrario. Este método es utilizado en la marcación con yodo. El

intercambio se produce entre un átomo de hidrógeno, situado en posición orto o para de un anillo fenólico (generalmente correspondiente al aminoácido tirosina) por mecanismo de sustitución electrofílica.

- b) Síntesis química. A través de una reacción o de una serie de reacciones químicas se logra combinar el radionucleido con la molécula de interés. Este método es el más ampliamente empleado para radionucleidos como ^{99m}Tc , isótopos del Re, ^{153}Sm , etc.

Características de los métodos de marcación

- ❖ Alto rendimiento
- ❖ Buena pureza del producto final
- ❖ Mínima cantidad de etapas (ya que los períodos de semidesintegración de los radionucleidos empleados son bastante cortos)
- ❖ No producir pérdida de bioactividad (para moléculas biológicas)
- ❖ Ser económicos

Pureza

De todos los requisitos anteriores el relacionado con la pureza del producto final es el más crítico, ya que debido a la baja concentración de los radionucleidos empleados, es prácticamente imposible realizar etapas de separación y purificación. Todos los reactivos utilizados, a excepción del radionucleido estarán en exceso y dicho exceso no debe ser tóxico. Las reacciones de marcación deben también ser realizadas en medio fisiológico (generalmente acuoso).

Las impurezas potencialmente presentes en la solución que contiene un radiofármaco no sólo provienen del proceso de marcación, sino que pueden originarse también por descomposición de la molécula marcada.

Las energías emitidas en el decaimiento de los radionucleidos empleados en la marcación es, en la mayoría de los casos, mucho mayor a la necesaria para

romper enlaces químicos. Un proceso de descomposición causada por la acción de las radiaciones emitidas por el radionucleido sobre los enlaces se denomina *radiólisis* y es altamente perjudicial y debe ser minimizado.

Tipos de Radiólisis

- a) Descomposición primaria interna: se produce porque el radionucleido al decaer origina un átomo de un elemento químico diferente, con propiedades químicas distintas e incluso en otro estado de oxidación, todo lo cual provoca la ruptura del enlace que lo vinculaba a la molécula marcada. Este proceso es llamado "decaimiento catastrófico". Por otra parte cuando el radionucleido emite una partícula, el nucleido hijo adquiere una pequeña energía de retroceso en sentido contrario a la dirección de la emisión de la partícula que a veces basta para romper enlaces. Si el nucleido hijo es estable y estadísticamente hay un solo átomo radiactivo por molécula se producirán impurezas químicas pero la radioquímica no serán detectables en grado apreciable. Este tipo de impureza aumenta con la actividad específica y la temperatura de almacenamiento. Debe además, mantenerse el número de átomos radiactivos por molécula de producto estadísticamente menor de uno.

- b) Descomposición primaria externa: ocurre cuando molécula de la preparación se descompone a consecuencia de la radiación emitida por otra molécula de la muestra. Este efecto es más importante cuando se trata de emisores betas débiles ya que interaccionan en un 100% a corta distancia. También es más importante y notable cuando las moléculas tienen múltiples marcas porque originan impurezas radioquímicas, mientras que si tienen marca simple forman impurezas químicas, no detectables si se mide su radiactividad.

- c) Descomposición secundaria: cuando la radiación incide sobre el medio (solvente) generando radicales libres ($H\cdot$, $OH\cdot$) o electrones solvatados, los cuales a su vez atacan a la molécula marcada.



Como las moléculas de solvente son millones de veces más abundantes que las de soluto, este es el efecto más preponderante en importancia, seguido del primario externo y finalmente el primario interno.

Todos estos fenómenos tienen más probabilidad de producirse cuando la muestra tiene alta concentración, alta actividad específica y cuando se la almacena a alta temperatura. Además la formación de los radicales libres puede minimizarse adicionando secuestrantes de radicales (ácido ascórbico o gentísico, cisteína, entre otros).

Finalmente, el daño a la molécula marcada será menor si contiene un portador no radiactivo (carrier) de naturaleza química similar a la molécula marcada. Esto no es habitual en moléculas marcadas de uso en Radiofarmacia.

Marcación con ^{99m}Tc

El ^{99m}Tc es el radionucleido más ampliamente usado en Medicina Nuclear debido a sus propiedades nucleares favorables para su uso en diagnóstico (emisión γ pura de 141 keV, $T_{1/2} = 6.0$ horas). (7) Además, su fácil disponibilidad a partir de generadores $^{99}Mo/^{99m}Tc$ y su química compleja pero versátil, que permite su introducción en diversidad de moléculas de interés, han contribuido a la generalización de su uso.

El tecnecio es un metal de la segunda serie de transición, perteneciente a la familia 7, conjuntamente con el Mn y el Re. La configuración electrónica del

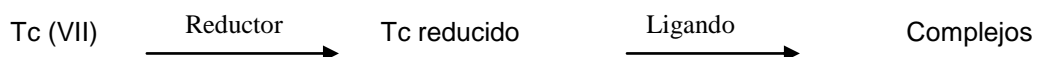
átomo neutro en su estado fundamental es $[(Kr) 4d55s2]$. Puede, por lo tanto, presentar estados de oxidación entre -1 y +7.

El estado de oxidación +7 está representado por el ión pertechnetato (TcO_4^-), forma química en la que se obtiene del generador y que constituye el material de partida para la preparación de moléculas marcadas con Tc.

Las formas reducidas presentan niveles *d* incompletos y forman fácilmente compuestos de coordinación, en los cuáles el metal deficiente en electrones se enlaza a átomos o grupos de átomos capaces de donar pares de electrones, como tioles, aminas, hidroxilos, carboxilos, fosfinas, arsinas, etc. La marcación con Tc implica, en la mayoría de los casos, la formación de este tipo de compuestos de coordinación.

El primer paso para la marcación con Tc es generalmente la reducción del Tc (VII), ya que la mayoría de los complejos con utilidad diagnóstica contienen el metal en estados de oxidación entre +5 y +1 (excepciones destacables: el propio ion pertechnetato y el ^{99m}Tc -Sulfuro coloidal en que el Tc se encuentra en estado de oxidación +7 bajo forma de Tc_2O_7). La reducción puede lograrse por electrolisis o mediante agentes reductores químicos, tales como cloruro o tartrato estannoso, borohidruro de sodio, ditionito de sodio, ácido ascórbico, alambre de estaño, Zn metálico entre otros. De todos los reductores posibles el ión estannoso, bajo la forma de cloruro, es el más difundido.

La reducción del pertechnetato se produce según el siguiente esquema general:



Diversos factores afectan el estado de oxidación final del metal en el complejo:

- ❖ La naturaleza del reductor y del ligando
- ❖ El pH
- ❖ La temperatura

Por ejemplo, la reducción del TcO_4^- con cloruro estannoso en presencia del ligando tetradentado ciclam da lugar a la formación de un complejo con el tecnecio en estado de oxidación 5, mientras que el mismo reductor con un alquilisonitrilo, el TBI, como ligando origina un compuesto de Tc (I). El ligando difenilfosfino etano forma un complejo con Tc (V) cuando la reducción tiene lugar a temperatura ambiente y bajo pH, mientras que si se incrementa la temperatura el Tc estará en estado de oxidación III y si se aumentan tanto pH como temperatura obtendremos Tc (I).

El factor que mayor influencia ejerce sobre el estado de oxidación del Tc es la naturaleza de los grupos donadores presentes en el ligando. Los ligandos, que actúan como bases de Lewis en la formación del complejo, se clasifican según los criterios de Pearson, de acuerdo a su "dureza":

- a) Ligandos duros son aquellos átomos o grupos pequeños que retienen la carga negativa asociada a ellos
- b) Ligandos blandos presentan átomos o grupos grandes que son capaces de compartir la carga negativa.

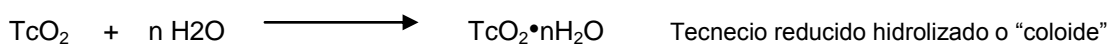
Los mismos criterios pueden aplicarse en la clasificación del metal, el que actúa como ácido de Lewis. Teniendo además en cuenta que un ácido "duro" de Pearson formará preferentemente complejos estables con bases también "duras", podemos saber que tipo de donadores serán los preferidos por el Tc en sus distintos estados de oxidación.

En estados de oxidación altos (V, IV) la alta carga del centro metálico lo convierte en ácido "duro". La estabilidad se logra por enlace con bases duras como los grupos oxo, nitrato o nitreno. Estos grupos se unen directamente al átomo metálico formando un núcleo o "core" en el que quedan aún sitios de coordinación disponibles para unión a los ligandos. Estos "cores" son relativamente inertes, no siendo alterados, en general, ni por la formación del complejo, ni por eventuales reacciones de sustitución de ligandos.

Estados de oxidación más bajos (III y I) son estabilizados por la inclusión de aceptores π en la esfera de coordinación del metal, como fosfinas, isonitrilos, arenos, entre otros. (bases blandas).

Impurezas de la marcación con Tecnecio

- ❖ Coloide Hidrolizado: en ausencia de ligando el estado de oxidación favorecido es el +4, formándose $(\text{TcO})_2^+$, $\text{TcO}(\text{OH})^+$ ó TcO_2 de acuerdo al pH (para pH creciente). El TcO_2 experimenta hidrólisis dando lugar a especies coloidales.



Cuando existe un ligando presente en el medio de reacción la reducción se interrumpe al pasar el metal por el estado de oxidación estabilizado por el mismo (en las condiciones específicas de pH y temperatura). En este caso la formación del TcO_2 es una reacción competitiva indeseable, que disminuye el rendimiento de la marcación generando especies que interfieren con el procedimiento diagnóstico para el que está destinada la molécula marcada.

El Tc reducido hidrolizado, producto de la hidrólisis del dióxido de tecnecio, es de naturaleza coloidal y es, por lo tanto, fagocitado *in vivo* por el sistema retículo endotelial, acumulándose en hígado, bazo, médula ósea o pulmón, lo que afecta la calidad de las imágenes y modifica la dosis recibida por el paciente.

La presencia del tecnecio reducido hidrolizado (comúnmente llamado "coloide") se ve favorecida a pH cercanos a la neutralidad, cuando la concentración del ligando es baja, y se vuelve mucho más problemática si el ligando es débil. La medida para minimizar la presencia de esta impureza es el ajuste de las condiciones de la reacción de marcación (pH y relación ligando/reductor, fundamentalmente). Para algunos ligandos la formación del complejo puede ser lenta frente a la formación del "coloide", lo que conduce a un bajo rendimiento de la marcación. En

este caso es posible resolver el problema mediante la adición de un ligando secundario que se una rápidamente al metal evitando la formación del "coloide" pero que luego sea fácilmente sustituido por el ligando principal. Este método de marcación por sustitución es muy utilizado en la actualidad.

- ❖ **Pertecneiato:** otra impureza que puede estar presente junto con la molécula marcada de interés es el pertecneiato, fruto de una reducción incompleta o de reoxidación posterior. Las causas de la presencia de TcO_4^- pueden ser: baja concentración de reductor, excesiva cantidad de átomos de ^{99}Tc (generados por decaimiento del $^{99\text{m}}\text{Tc}$), presencia de O_2 disuelto o de radicales libres, generados por radiolisis del solvente. La presencia de pertecneiato en el marcado final afecta, al igual que el TcO_2 , el rendimiento de marcado, la calidad de las imágenes, ya que el pertecneiato, por su comportamiento similar al ioduro, se acumula en tiroides, glándulas salivales y estómago y la dosis recibida por el paciente. Las características del eluido utilizado en la marcación son fundamentales para evitar la presencia de pertecneiato como impureza. El tiempo de estacionamiento del eluido previo a su uso, así como el tiempo transcurrido entre dos eluciones determinan la cantidad de átomos de ^{99}Tc y la cantidad de impurezas radiolíticas presentes. Si bien la actividad de ^{99}Tc en los eluidos es siempre despreciable, la cantidad de átomos no lo es y la presencia de concentración total de Tc mayor a la esperada puede determinar que la cantidad de reductor resulte insuficiente. En cuanto a los productos de radiolisis debemos tener presente que cada decaimiento del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ libera 141 keV de energía, la que puede descomponer moléculas de agua. Cuanto más tiempo transcurra más moléculas serán descompuestas y más radicales libres tendremos en la solución final. Por este motivo se recomienda no dejar transcurrir más de 24 horas sin eluir el generador y utilizar siempre eluidos frescos (con no más de 2 ó 3 horas de estacionamiento).

Otras medidas para minimizar la presencia de tecnecio son: aumentar la concentración de reductor (esto no siempre es posible, ya que puede modificar el complejo obtenido), eliminar el oxígeno disuelto por gaseo con nitrógeno u otro gas inerte o agregar un antioxidante que secuestre radicales libres como el ácido ascórbico o el ácido gentísico.

- ❖ *Otras impurezas:* la presencia de otras impurezas, como por ejemplo complejos secundarios distintos del de interés, dependerán de cada ligando en particular. En la marcación existe la posibilidad de formación de uno o más complejos más hidrofílicos (llamados genéricamente "complejo secundario") cuya captación en cerebro es notoriamente menor. El "complejo secundario" es considerado, por lo tanto, una impureza en la marcación del HMPAO, ya que su presencia es indeseable y perjudicial para el proceso diagnóstico. Las condiciones de marcación: naturaleza del reductor, relación ligando/reductor, pH, temperatura y tiempo de reacción deben ser optimizados en cada caso, para obtener el complejo de interés con un mínimo de impurezas marcadas.

Cloruro de Estaño

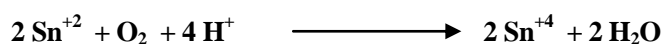
Ya mencionamos que el ión estannoso es el reductor más ampliamente empleado en la preparación de moléculas marcadas de ^{99m}Tc para usos médicos.

Las principales ventajas que lo han llevado a ocupar este lugar de privilegio son:

- ❖ Buen poder reductor
- ❖ Efectividad a temperatura ambiente
- ❖ Solubilidad en agua y baja toxicidad en el nivel de concentración utilizado.

El Sn^{+2} puede llevar el Tc a cualquier estado de oxidación: +5,+4,+3 e inclusive +1. El punto final depende de los potenciales redox del par $\text{Sn}^{+2}/\text{TcO}_4^-$, el que a su vez es influido por la naturaleza y concentración del ligando, así como por las condiciones de pH y temperatura.

El ión estannoso presenta, sin embargo, algunas desventajas. Debido a su elevado poder reductor es fácilmente oxidado por el oxígeno disuelto en la solución de reacción dando lugar a Sn^{+4} . Esta reacción disminuye la cantidad de reductor favoreciendo la presencia de pertechnetato como impureza en el preparado final.



Además, tanto el Sn^{+2} como el Sn^{+4} pueden hidrolizarse preferentemente a pH cercanos a la neutralidad, dando lugar a especies coloidales $[\text{Sn}_3(\text{OH})_4]^{+2}$ o $[\text{SnO}_2(\text{OH})_2]^{2-}$ los que precipitan arrastrando al $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ocasionándose de esta forma problemas similares a los provocados por el tecnecio reducido hidrolizado.

La radiolisis también favorece la oxidación del Sn^{+2} , esta vez por acción de los radicales libres. Esta desventaja puede ser superada tomando las medidas ya descritas, de excluir el oxígeno o utilizar secuestrantes de radicales libres. Una medida adicional será trabajar con exceso de ligando respecto al Sn para asegurar que cualquier exceso de Sn^{+2} así como el Sn^{+4} que se pueda formar sea complejoado y no se produzca su precipitación.

Otro inconveniente del Sn^{+2} es que por ser un ion metálico también tiene la posibilidad de formar complejos de coordinación, pudiendo llegar a formarse complejos mixtos Tc-Sn-ligando. Esto ocurre, por ejemplo, con ligandos de tipo difosfonato, cuando son marcados empleando exceso de ion estannoso.

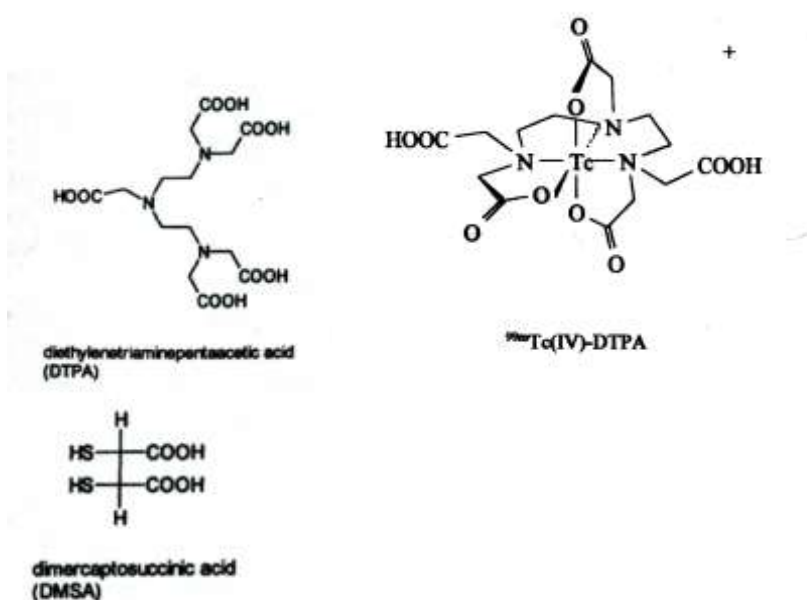
Juego de Reactivos

Un kit o juego de reactivos está constituido por uno o más frascos tipo penicilina, conteniendo en forma estéril y generalmente liofilizados todos los reactivos necesarios y en las proporciones adecuadas, para obtener el

radiofármaco deseado, con elevada pureza, tan solo agregando el pertecnecio eluido de generador. Los componentes básicos de un kit son el ligando y el SnCl_2 , pudiendo contener asimismo otros aditivos como antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, etc.

La preparación de un kit clásico se logra por agregado de solución de cloruro estannoso (generalmente disuelto en ácido clorhídrico) sobre la solución del ligando, seguido de ajuste de pH. Una vez esterilizada y alicuotada, la preparación se liofiliza (la liofilización es un método de secado a vacío basado en la propiedad del hielo de sublimar a baja presión).

A continuación vemos algunos ejemplos:



La obtención de todos estos productos es relativamente simple, ya que alcanza con agregar el eluido del generador e incubar por cortos períodos (1 a 20 minutos) a temperatura ambiente. En cuanto a la estructura de los complejos formados, no siempre se conoce exactamente. Posteriormente, el desarrollo de nuevos productos mediante un diseño racional basado en un conocimiento profundo de la química del Tc permitió disponer de compuestos de mejores propiedades, pero que a su vez requieren de procedimientos de marcación más complicados y específicos.

Marcación con otros metales

Si bien en ^{99m}Tc sigue siendo el radionucleido más utilizado en Medicina Nuclear, otros metales como el Re, Y, Sm, Dy, Ho, Lu, etc. van cobrando importancia debido a sus buenas propiedades para terapia con radiofármacos. Diferentes métodos están siendo desarrollados, fundamentalmente para su combinación con biomoléculas. Otra aplicación importante es la marcación de bifosfonatos para su utilización en terapia paliativa del dolor óseo.

El Re tiene dos isótopos con potencial aplicación en terapia: ^{186}Re y ^{188}Re . Desde el punto de vista químico se trata de un metal del grupo 7, al igual que el Tc. Por este motivo las propiedades químicas de ambos metales son muy parecidas.

Esta similitud se ve también favorecida por el fenómeno conocido como contracción de los lantánidos, debido al cual el radio iónico de Tc y Re son casi iguales, provocando mayor semejanza de sus propiedades que la debida a pertenecer a la misma familia. La única diferencia de importancia se encuentra en el potencial redox, cuyo valor es mayor en el caso de Re, lo que determina una mayor dificultad para su reducción.

La materia prima para las marcaciones con Re es, al igual que para el Tc, el metal en estado de oxidación +7 bajo forma de ión perrenato. La marcación se lleva a cabo en forma similar a lo descrito para el Tc, con la salvedad antes mencionada que las condiciones de reducción deben ser más enérgicas y que el riesgo de una reducción incompleta o de reoxidación posterior debe ser tenido en cuenta al optimizar los métodos.

Las impurezas esperables son, al igual que para el ^{99m}Tc , el "coloide" ($\text{ReO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) y el ión perrenato. Los métodos de control, serán, también básicamente los mismos.

Los otros metales con potencial aplicación en Radiofarmacia suelen unirse a las moléculas de interés en estado de oxidación +3, generalmente es el mismo en el cuál se obtienen. Por este motivo no es necesario realizar una reducción

previa. La impureza esperable en estos casos será el metal trivalente sin combinar.

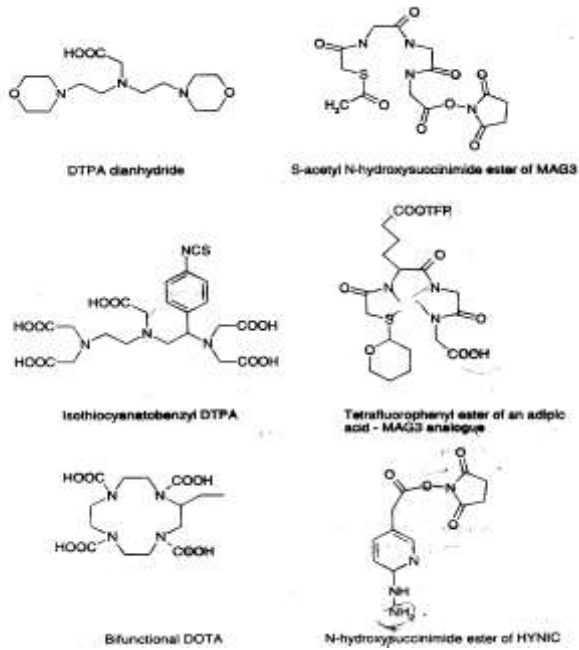
Marcación de biomoléculas

La marcación con ^{99m}Tc y otros metales de moléculas capaces de interaccionar con sistemas biológicos de alta especificidad y baja capacidad de unión, enzimas, receptores, etc., constituye un gran desafío, ya que es necesario introducir un elemento completamente ajeno a las moléculas biológicas sin alterar sus propiedades. El interés se ha centrado principalmente en la marcación de anticuerpos y péptidos aunque también en moléculas pequeñas como esteroides, análogos de la cocaína, etc.

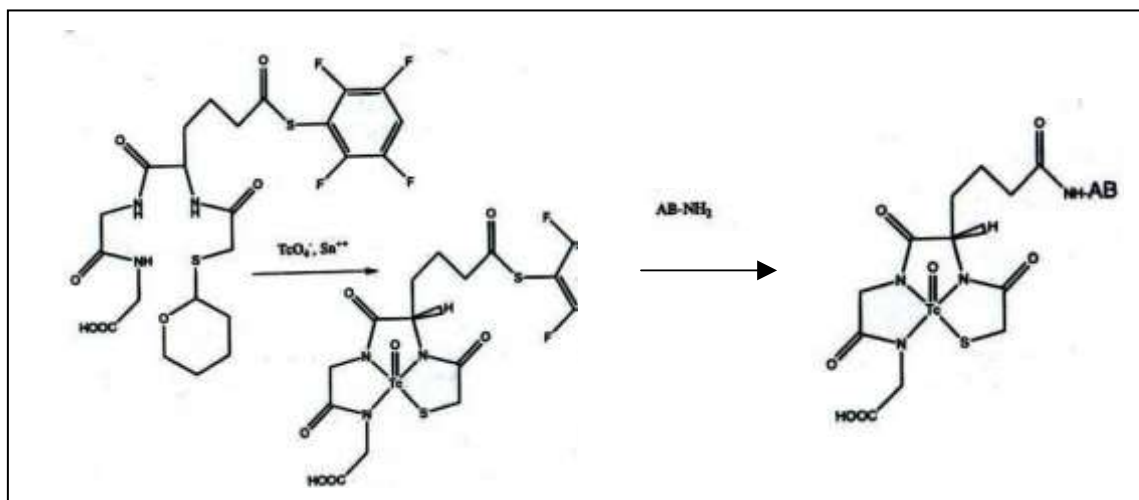
Existen básicamente 2 formas de realizar este tipo de marcaciones:

- ❖ El llamado "pendant approach" o sea la unión (con o sin espaciador) de la molécula biológicamente activa a una unidad quelante químicamente adecuada para la coordinación del metal.
- ❖ El "integrated approach" que consiste en simular mediante el complejo de coordinación la estructura del compuesto bioactivo.

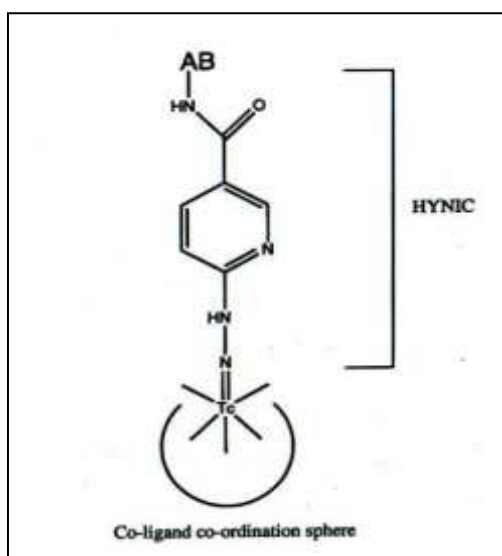
El "pendant approach" es, obviamente mucho más sencillo. Requiere del uso de moléculas llamadas agentes bifuncionales, las que combinan una parte capaz de unirse al metal y otra capaz de unirse a la biomolécula (en particular proteínas y peptidos). Algunos de los agentes bifuncionales más usados son los siguientes:



Para el ^{99m}Tc y los isótopos del Re es preferible utilizar el método de quelato preformado, que consiste en unir primero el metal con el ligando bifuncional ya que en la etapa de formación del complejo es posible la unión directa del metal con la proteína, pudiendo afectarse la bioactividad. La conjugación del complejo con la biomolécula es, en este caso, la etapa final de la marcación. El agente bifuncional preferido es el tetrafluorofenil ester del ácido adípico, compuesto similar al MAG-3 (radiofármaco para estudios renales). Este compuesto posee una unidad quelante de tipo N_2S_2 que se une fuertemente al metal en estado de oxidación +5 formando complejos de tipo monooxo.

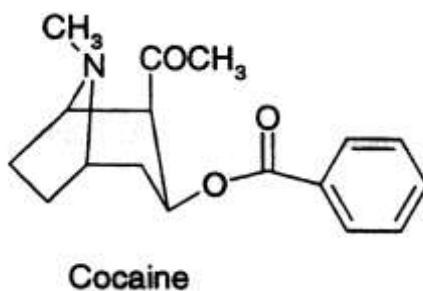


Otro agente bifuncional muy utilizado para el ^{99m}Tc es el HYNIC (hidrazido nicotinamida), el que ha permitido la marcación no sólo de anticuerpos y péptidos sino de otras biomoléculas, como oligonucleótidos y citoquinas. El método empleado con el HYNIC es la conjugación previa con la biomolécula seguida con la unión al metal mediante un complejo de tipo nitreno.

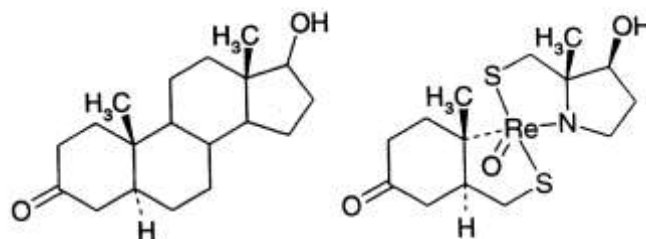


Finalmente el bifuncional DOTA es utilizado para marcación con metales trivalentes, dando lugar a compuestos sumamente estables, ya que el metal se une a los 4 nitrógenos quedando contenido en la estructura macrocíclica tipo "jaula".

Existen también ejemplos de aplicación exitosa del "pendant approach" en biomoléculas no proteicas, como es el caso de la marcación de análogos de la cocaína capaces de interactuar con receptores dopaminérgicos.



El "integrated approach", a pesar de las dificultades que implica, ha sido utilizado con éxito en algunos casos, como el de la obtención de complejos de ^{99m}Tc que simulan la estructura de hormonas esteroideas.



5 α -dihydrotestosterone and Bis-bidentate mimick

Existe también la posibilidad de realizar marcaciones directas con Tc o Re de biomoléculas de alto peso molecular, básicamente anticuerpos o incluso péptidos. Estos metales pueden coordinarse con grupos SH del aminoácido cisteína presente en las proteínas. Como normalmente los tioles se encuentran formando puentes disulfuro es necesaria una etapa de reducción suave utilizando cloruro estannoso o mercaptoetanol para tener los tioles en forma activa. La siguiente etapa es la adición del metal bajo la forma de un complejo intermediario débil, generalmente pirofosfato o algún bifosfonato.

Marcación con iodo

El Iodo es un elemento halógeno que presenta 24 isótopos, de los cuáles el ^{123}I , ^{125}I y ^{131}I tienen aplicación en Radiofarmacia. Aunque el ^{125}I se utiliza fundamentalmente para análisis in vitro, en los últimos tiempos viene siendo investigado como potencial radionucleido para terapia, debido a que presenta emisión de electrones Auger.

El Iodo se utiliza en Medicina Nuclear fundamentalmente en 2 formas: ión ioduro o proteínas marcadas.

La marcación de proteínas se realiza generalmente partiendo del ión ioduro, el que debe ser oxidado a I^+ (iodonio) para que pueda ser intercambiado por un H

en posición orto o para de un anillo fenólico del aminoácido tirosina por mecanismo de sustitución electrofílica.

Procedimientos generales para la preparación de radiofármacos

Protocolos normalizados de trabajo (PNT)

La preparación de radiofármacos se realizará en una Unidad de Radiofarmacia según un protocolo o procedimiento normalizado de trabajo (PNT) específico para cada uno de ellos.

El objetivo de los procedimientos de trabajo es la obtención de radiofármacos con una determinada garantía de calidad en la forma y dosis prescrita, a la vez que se garantiza la radioprotección del operador.

Los procedimientos de trabajo deben estar redactados y firmados por el facultativo responsable de la Unidad, experto/especialista en Radiofarmacia. Cada procedimiento debe de estar suficientemente probado antes de su puesta en vigor definitiva. Las instrucciones deben de estar redactadas en forma clara, con todas las etapas descritas en detalle y realizable acorde a los medios disponibles en la Unidad.

Los PNT deben revisarse periódicamente.

Procedimientos cerrados y abiertos

Se define como procedimiento "cerrado" aquel en el que un radiofármaco es preparado por la adición de ingredientes estériles, generalmente en forma líquida, a un envase cerrado estéril mediante un sistema que evite el contacto con la atmósfera.

Se preferirá la utilización de técnicas de manipulación y dispensación "cerradas" para ayudar a reducir tanto los riesgos de contaminación radiactiva como la contaminación bacteriológica.

Por regla general los envases cerrados estériles utilizados en este tipo de procedimientos son viales de vidrio cuyo interior está perfectamente aislado del

aire exterior mediante un tapón de goma sellado con una corona selladora de aluminio.

La extracción de una disolución de una ampolla no es estrictamente un procedimiento cerrado, pero puede ser considerado como tal si se realiza dentro de una cabina con ambiente estéril, si se realiza una sola extracción, y si el contenido es añadido inmediatamente a un envase cerrado.

Así mismo, un procedimiento "abierto" es aquel en el que un ingrediente o un producto semi-acabado está en contacto con la atmósfera en algún momento del proceso de preparación de un radiofármaco. El riesgo de contaminación asociado con la utilización de los procedimientos abiertos es más elevado, tanto para los operadores como para los productos finales.

Los procedimientos abiertos deben evitarse siempre que sea posible.

Todas las operaciones necesarias para la preparación de radiofármacos inyectables mediante procedimientos abiertos se realizarán teniendo en cuenta todas las precauciones que se exigen para la fabricación de inyectables: En cabina de seguridad biológica clase A situada en una habitación limpia con aire filtrado de clase C. Deberá disponerse de una habitación anexa en la que se realice el cambio de la ropa de trabajo del personal antes de entrar a la habitación limpia. Esta dependencia estará provista de un sistema de lavado de manos en el que se accione el grifo con el codo, rodilla o pie y, si es necesario, de un sistema de pre-esterilización de materiales. Así mismo la introducción de los materiales y equipos necesarios para la preparación de los radiofármacos en la sala limpia se realizará mediante un sistema de transferencia que evite la contaminación exterior.

Manipulación de líquidos radiactivos

La mayoría de los radiofármacos son líquidos y en muchos casos su concentración radiactiva es elevada. Por ello, las técnicas usadas en la manipulación de estos líquidos deben minimizar el riesgo de dispersión o liberación de radiactividad en forma de gotas o aerosoles.

En la radiofarmacia las principales incidencias ocurren con la transferencia de disoluciones radiactivas de un vial a otro en un sistema cerrado. En estos casos la primera precaución que se debe tomar es la de realizar esta operación en una batea con el fin de confinar la posible contaminación en la misma. La utilización de papeles absorbentes no es aconsejable por el desprendimiento de partículas que pueden originar.

La punción del tapón de goma de un vial con una aguja hipodérmica debe hacerse teniendo en cuenta varios aspectos:

- ❖ Las punciones de los tapones de goma con agujas hipodérmicas deben reducirse al mínimo con el fin de prevenir la contaminación por partículas provenientes de los propios tapones.
- ❖ Los tapones de goma con la corona metálica deben limpiarse con una solución bactericida apropiada siempre que se proceda a su punción. Se recomienda alcohol, y no utilizar solución de yodo.
- ❖ Utilizar agujas del mínimo diámetro posible.
- ❖ A ser posible, punzar el tapón verticalmente, evitando la posible formación de partículas procedentes del mismo
- ❖ Extraer la aguja lenta y cuidadosamente para evitar la creación y liberación de aerosoles o gotitas radiactivas.

Cuando se extrae líquido de un vial cerrado se incrementa el vacío en su interior, dificultándose la realización de posteriores extracciones. Si el preparado es lo suficientemente estable en contacto con el oxígeno, se puede abrir una vía de aire mediante una aguja de diámetro pequeño (ej.: 25G) preferentemente unida a un filtro estéril de 0,45 μm si el aire es estéril, sino debe realizarse con un filtro de 0,22 μm . Especial cuidado debe tenerse al invertir el vial para evitar que el líquido radiactivo salga por dicha aguja.

Cuando se añade líquido a un vial cerrado se crea una presión positiva en el mismo. Esta sobrepresión debe eliminarse de inmediato, utilizando la misma jeringa utilizada en la introducción del líquido, extrayendo un volumen de aire

igual al volumen del líquido añadido. Cuando se tengan dudas acerca de si existe o no sobrepresión en el vial, se toma una aguja de diámetro pequeño unido a una jeringa de émbolo suave y se introduce en el vial. La existencia de sobrepresión se pondrá de manifiesto por el desplazamiento del émbolo hasta que se alcance el equilibrio de presión entre el interior y el exterior.

Es aconsejable utilizar siempre jeringas cuya capacidad sea, como mínimo, el doble de la disolución a manipular.

Procedimientos para la preparación de dosis individuales de radiofármacos procedentes de viales multi-dosis

Los radiofármacos listos para su uso pueden obtenerse de 2 formas:

- ❖ De unidosis, procedentes de la empresa fabricante o de una Unidad de Radiofarmacia Central.
- ❖ De viales que contienen una determinada radiactividad y concentración de radiofármaco de forma tal que permitan la obtención de varias dosis individuales.

En este último caso se pueden realizar 2 tipos de operaciones: Dilución y subdivisión.

En el caso de viales multi-dosis de radiofármacos cuyo radionucleido tenga un período de semidesintegración relativamente corto, la preparación de la dosis individual debe realizarse poco antes de su administración al paciente. La dilución del producto puede ser necesaria para obtener una concentración radiactiva deseada. Esta dilución debe hacerse teniendo en cuenta la estabilidad del producto y la seguridad del paciente. Por ejemplo, debe tenerse un cuidado especial con las soluciones de cloruro de indio ya que pequeñas variaciones del pH pueden dar lugar a coloides indeseables. Así mismo las soluciones de ^{32}P -fosfato sódico, cuya aplicación es terapéutica, deben ser diluidas de forma tal que la dosis final tenga un volumen adecuado (4 - 5 ml), con el fin de que cualquier extravasación de la dosis durante su

administración al paciente pueda ser detectada inmediatamente y no provoque una lesión radiológica.

Siempre que se preparen dosis de disoluciones comerciales, se debe utilizar el diluyente y las recomendaciones establecidas por el fabricante.

Los radiofármacos con radionucleidos de un período de semidesintegración superior a los dos días y con período de validez de varios días, suelen contener bactericidas. Por lo tanto la disolución original no debe diluirse, puesto que podría reducir la potencia del agente bactericida y, consecuentemente, afectar la estabilidad del producto.

Con este tipo de radiofármacos puede ser conveniente la preparación simultánea de varias dosis individuales listas para ser utilizadas durante su período de validez. Generalmente se trata de disoluciones inyectables que se preparan en jeringas. Este proceso debe garantizar que el radiofármaco no sufra daño, ni deterioro radiofarmacológico ni contaminación de ningún tipo. La preparación de estas dosis debe realizarse en una cabina de flujo laminar tipo A y posteriormente, sin sacar las dosis de la cabina, introducirlas en bolsas u otros envases estériles que puedan cerrarse herméticamente de forma tal que se mantenga el ambiente estéril en el interior de los mismos.

Cuando no se trate de soluciones verdaderas, como suspensiones y coloides, el vial que contiene al radiofármaco original debe invertirse varias veces inmediatamente antes de su utilización. Este tipo de radiofármaco no debe estar en contacto con las jeringas por un período de tiempo demasiado largo con objeto de evitar su posible adsorción a las mismas. Se debe evaluar la severidad de este fenómeno para cada uno de estos radiofármacos en las condiciones de trabajo habituales.

Procedimientos para la elución de generadores

Los generadores deben instalarse exactamente tal y como se describe en las instrucciones del fabricante y en las áreas diseñadas en las unidades de Radiofarmacia. Dependiendo de la actividad del generador puede requerirse una protección radiológica adicional.

La elución de los generadores es un procedimiento cerrado. Para mantener la esterilidad e integridad del sistema, deben ser eluidos estrictamente de acuerdo a las instrucciones del fabricante, usando el solvente de elución y viales para la elución suministrados con los mismos.

Los tapones de los viales de elución o con solución salina fisiológica deben ser cuidadosamente frotados con solución bactericida antes de su punción, preferentemente con las toallitas suministradas por el fabricante, con objeto de minimizar el riesgo de interacción química.

Una vez realizada la elución se procederá a medir la actividad presente en el eluido y la realización, si procede, de los controles de calidad pertinentes. El vial que contiene el eluido debe etiquetarse con los datos siguientes: Radionucleido y forma química, fecha y hora de elución, actividad por mililitro de eluido y concentración de actividad.

Debe realizarse una descripción por escrito del procedimiento de elución que se ha seguido en cada caso en el que conste la fecha y hora, el volumen de elución, la actividad obtenida, los parámetros de control de calidad que se hayan determinado, cualquier incidencia observada y la firma del operador se registrará, a fin de cumplir con el Sistema Integrado de Gestión de la Calidad (SGC).

El eluido obtenido puede diluirse antes de su utilización con el volumen deseado de solución estéril y apirógena de NaCl al 0.9%.

Procedimientos para la preparación de radiofármacos a partir de equipos reactivos y radionucleidos precursores o procedentes de generadores

La preparación de radiofármacos a partir de equipos reactivos o kits es un clásico ejemplo de procedimiento cerrado.

Los equipos reactivos se componen de uno o varios viales que contiene todos los reactivos necesarios para la obtención del radiofármaco final al combinarlos con un radionucleido precursor o proveniente de un generador, de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

La mayor parte de estos equipos están diseñados para obtener un radiofármaco de ^{99m}Tc y se componen de un solo vial conteniendo todos los reactivos en forma liofilizada y en atmósfera inerte. En estos equipos las operaciones se reducen a la adición de una cantidad de ^{99m}Tc -pertechnetato, en un volumen adecuado, procedente del vial de elución del generador al vial del kit, seguido de una suave agitación hasta la disolución completa de los reactivos liofilizados. Tras un período de incubación de unos pocos minutos a la temperatura adecuada se consigue el producto final.

Debe de tenerse en cuenta la compatibilidad entre un determinado equipo reactivo y un generador. Cuando se vaya a utilizar un nuevo equipo reactivo o se utilice un nuevo tipo de generador, deben hacerse unas pruebas de preparación en las condiciones establecidas con objeto de realizar un control de calidad completo antes de la primera aplicación clínica.

En las preparaciones de radiofármacos del ^{99m}Tc hay que prever que la cantidad de reductor presente en el equipo reactivo sea suficiente para reducir la cantidad total de pertechnetato del volumen del eluido que se utiliza.

Algunos de estos equipos requieren algún proceso adicional como el sometimiento del vial que contiene la mezcla de los reactivos a una temperatura de 100°C durante unos minutos. En estos casos es recomendable la utilización de un calefactor sólido de plomo o tungsteno en lugar del baño de agua. En cualquier caso debe asegurarse una distribución homogénea de la temperatura en el líquido del vial.

A efectos de conseguir radiofármacos con una calidad y características constantes, debe seguirse con exactitud el protocolo establecido para cada uno de los equipos reactivos. En las instrucciones por escrito, además de las descritas anteriormente, debe consignarse la actividad máxima que se puede utilizar con el equipo reactivo así como las restricciones respecto al volumen y número de dosis que se pueden preparar con cada vial. Se elabora el registro del procedimiento realizado, con el fin de cumplir con el SGC.

Procedimientos para la preparación de radiofármacos de fabricación propia

En la producción de radiofármacos propios, no industrial, se controlarán todos los aspectos de la forma farmacéutica final.

Cada lote de producción deberá tener un número. Para cada lote se tendrá un registro documentado de los siguientes datos:

- a) Especificaciones de las materias primas, incluyendo información de los Standard de calidad, métodos analíticos empleados, fecha de caducidad, condiciones de almacenamiento, suministradores, precauciones de seguridad, etc.
- b) Especificaciones de los materiales utilizados, tales como: viales de vidrio, tapones, etc.
- c) Características del producto final. Estas deben satisfacer la calidad Standard establecida y deben incluir datos acerca de:

- ❖ La descripción del producto final.
- ❖ Pruebas para su identificación.
- ❖ Controles de calidad a realizar.
- ❖ Condiciones de almacenamiento.
- ❖ Información sobre su estabilidad.
- ❖ Medidas de seguridad.

Deben establecerse la fórmula magistral y las instrucciones para la preparación de cada radiofármaco, fijando las cantidades de cada reactivo que deben ser utilizadas. El proceso de producción debe ser descrito etapa por etapa, con detalle. No deben hacerse enmiendas o correcciones en fórmulas magistrales autorizadas. Cuando se establezcan nuevas fórmulas, deben de ser fijadas y autorizadas por el facultativo especialista / experto, responsable de la Unidad de Radiofarmacia.

Todas las operaciones llevadas a cabo en el proceso de producción de un determinado lote deben estar convenientemente registradas y firmadas por el

operador. El registro debe incluir la fecha y firma de la persona responsable que autoriza el producto final y se incluirá en el SGC.

Uno de los aspectos fundamentales a tener en cuenta en estos procesos es el de la esterilidad del producto final.

Para esterilizar las soluciones a utilizar o el producto final, se pueden emplear dos procedimientos:

- 1) El método de la filtración.
- 2) La utilización de autoclave.

La esterilización por autoclave es aconsejable sólo para soluciones termoestables que puedan prepararse con tiempo suficiente antes de su utilización y para aquellas soluciones que contengan partículas. Para la esterilización por autoclave debe asegurarse que la solución a esterilizar se mantenga a una temperatura de 115 -116°C durante 30 minutos o a la temperatura de 121°C durante 15 minutos. Se deben de emplear cintas indicadoras del proceso.

El método de la filtración es aconsejable para esterilizar soluciones inestables térmicamente o para cuando es importante la rapidez en el proceso de esterilización. La filtración se realiza mediante el pase de la solución por un filtro estéril con un tamaño de poro de 0.22 µm en un envase estéril apropiado. Al escoger el tipo de filtro debe tenerse en cuenta los problemas asociados con la adsorción de ingredientes activos en el mismo y la pérdida de volumen de reactivo.

La elaboración de radiofármacos que exijan reacciones de radioiodinación se llevarán a cabo en una cabina de contención que disponga de un sistema eficiente de extracción del aire y filtros adecuados que adsorban el radioiodo liberado por la acción de agentes oxidantes.

Procedimientos para la preparación de radiofármacos aerosoles o gases

Es preferible la adquisición de dosis individuales en jeringas listas para su administración directamente del laboratorio fabricante.

Cuando se dispone de una cantidad de gas almacenado en un vial, normalmente la única manipulación que se realiza es la extracción de dosis individuales del mismo y, si es necesario, su dilución para conseguir un volumen de dosis más manejable.

Los aerosoles o las micropartículas que contienen un radionucleido en su estructura (normalmente ^{99m}Tc) se producen en el momento mismo de la administración al paciente, utilizando unos sistemas cerrados industriales. Estos sistemas tienen un sistema de válvulas y filtros de manera tal que impiden el escape al exterior del radiofármaco no aspirado y del exhalado por el paciente.

Procedimientos para la preparación de radiofármacos de administración oral

Los radiofármacos de administración oral pueden ser líquidos o sólidos.

Por regla general, la preparación de radiofármacos líquidos implica una dilución de la solución original con agua u otros líquidos con objeto de optimizar su administración. Esta se realiza, preferentemente, mediante cánulas flexibles que permitan el aspirado total del radiofármaco y consigan disminuir el riesgo de un derrame del mismo. Este proceso de preparación, dilución y administración es un ejemplo de procedimiento "abierto".

Para evitar al máximo el riesgo de un derrame, la administración oral de un radiofármaco se realizará, siempre que sea posible, utilizando cápsulas que contengan un material adsorbente adecuado; no fue aplicado en este Centro.

Otros tipos de radiofármacos de administración oral son los que se utilizan para estudios de vaciado gástrico, reflujo hepato-biliar, tiempo de tránsito y reflujo gastro - esofágico. El radionucleido de estos radiofármacos está fijado a una fase líquida o sólida dependiendo del estudio a realizar. Es posible la utilización de diferentes radionucleidos en dos fases al mismo tiempo en una exploración simultánea de vaciado gástrico de líquidos y sólidos. Ejemplos de materiales

sólidos utilizados en estas exploraciones son: tortilla, resina de intercambio iónico, salvado e hígado de pollo. Como líquidos pueden utilizarse: agua, zumo de frutas, leche y yogurt.

Las preparaciones radiofarmacéuticas para administración oral no deben ser necesariamente estériles, pero sí deben ser preparadas en condiciones higiénicas.

Procedimientos para la preparación de radiofármacos basados en muestras autólogas

La preparación de radiofármacos basados en muestras autólogas deberá realizarse observando todas las precauciones necesarias en la preparación de inyectables.

La preparación de este tipo de radiofármacos implica etapas de procedimientos abiertos. Estas etapas deben realizarse en vitrinas de flujo laminar tipo A situada en una sala con presión positiva con el aire de clase C o en aisladores. Esta cabina puede estar situada en la misma área donde se preparan otros radiofármacos. En este caso debe suspenderse cualquier otro trabajo mientras se realiza un marcaje de este tipo.

Es esencial la correcta identificación de todo envase en el que se coloque un derivado sanguíneo de cada paciente para evitar el riesgo de una contaminación cruzada.

La cabina de seguridad biológica, así como la centrífuga y otros equipos que se utilicen en el proceso de marcaje, deben ser desinfectados después de su utilización con una solución adecuada (ej.: hipoclorito/detergente que contenga 0.40 % (4000 ppm) de cloro activo).

Deben tomarse todas las precauciones necesarias para la adecuada protección de:

- ❖ Los componentes sanguíneos respecto del ambiente.
- ❖ El operador respecto de la radioactividad y del posible material infeccioso en la muestra sanguínea.

Debe considerarse la utilización de equipos reactivos y/o la adopción de procedimientos cerrados siempre que sea posible.

Procedimientos para la preparación de radiofármacos en una radiofarmacia centralizada

Las principales características de una radiofarmacia centralizada son:

- ❖ La elaboración simultánea de un gran número dosis individuales de todo tipo de radiofármacos.
- ❖ La preparación de envases para cada dosis de forma tal que se garantice la esterilidad y el mantenimiento de las características del radiofármaco durante el transporte hasta el centro receptor y hasta la hora prevista de administración.
- ❖ El embalaje de los envases con las dosis de forma que se garantice la protección radiológica y su estanqueidad en caso de accidente.
- ❖ El transporte y suministro de las dosis al centro receptor.

La preparación de los radiofármacos y envases en este tipo de radiofarmacias debe realizarse según los mismos procedimientos descritos en los apartados precedentes. Sin embargo el tiempo transcurrido entre la preparación y la administración de un radiofármaco es superior al de una Unidad de Radiofarmacia anexa a un Servicio de Medicina Nuclear, razón por lo que deben extremarse las precauciones en la preparación de las dosis inyectables para que en todo momento se garantice su esterilidad.

Identificación de los radiofármacos

Cada envase que contenga un radiofármaco debe estar convenientemente etiquetado con los datos esenciales que informen de su contenido.

Dependiendo de si la preparación se trata de una jeringa para su administración inmediata a un paciente (datos 1-7), un vial multidosis para almacenar (datos 1-10) o para ser transportada a otro hospital (todos los datos), la etiqueta debe contener:

1. El nombre de la preparación.
2. La ruta de administración.
3. La actividad.
4. El volumen.
5. Día y hora de la medición de la actividad.
6. Número de lote.
7. El símbolo de la radiactividad.
8. Las condiciones de almacenamiento.
9. Fecha de caducidad.
10. Instrucciones especiales (ej.: agitar el vial antes de extraer la dosis).
11. Nombre y dirección de la Unidad de Radiofarmacia que lo ha preparado. (8)

Controles mínimos y frecuencia

1. Radiofármacos listos para su uso

❖ Ausencia de partículas extrañas.

Debe verificarse en las siguientes ocasiones: Cuando se recibe el vial que contiene el radiofármaco, en el momento previo a la preparación de una dosis individual y en el momento en que se dispensa una dosis individual.

❖ Radiactividad o concentración radiactiva.

Debe determinarse en las siguientes ocasiones: Cuando se recibe el vial que contiene el radiofármaco y en el momento en que se prepara una dosis individual.

❖ Pureza radionucleídica.

Debe solicitarse un control efectuado por el fabricante tan solo en el caso de que se modifique el método de producción del radionucleido.

❖ Pureza radioquímica.

Debe verificarse en las siguientes ocasiones:

- 1) Cuando se modifique el método de preparación del radiofármaco
- 2) Cuando se sospecha que una biodistribución anómala ha sido causada por una deficiente calidad del radiofármaco
- 3) Cuando se sospecha alteración en la biodistribución causada por factores que han afectado la correcta conservación del radiofármaco, tales como temperatura, luz, humedad, incorrecta liofilización, entre otros.

2. Radiofármacos obtenidos a partir de equipos reactivos y radionucleidos precursores o generadores

a) *Eluidos de los generadores de tecnecio (^{99m}Tc)*

❖ Rendimiento de elución.

Debe calcularse en cada elución

❖ Pureza Radionucleídica.

Debe analizarse la concentración de molibdeno (^{99}Mo):

- 1) En la primera elución

2) Cuando el generador se desplace de su lugar de emplazamiento durante su vida útil.

❖ Pureza Química.

Debe analizarse la concentración de aluminio (Al^{3+}):

1) En la primera elusión

2) Cuando se preparen radiofármacos cuyo marcaje pueda alterarse por la presencia de aluminio (coloides, eritrocitos, etc.).

❖ pH.

Debe verificarse solamente en aquellos marcajes en los que el pH sea crítico.

b) Radiofármacos obtenidos a partir de equipos reactivos o kits marcados con tecnecio (^{99m}Tc)

❖ Ausencia de partículas extrañas.

Debe verificarse siempre que se prepare el radiofármaco y en el momento en que se dispense una dosis individual.

❖ Radiactividad o concentración radiactiva.

Debe determinarse siempre que se prepare el radiofármaco y en el momento en que se prepara una dosis individual.

❖ Pureza radioquímica.

Debe determinarse en las siguientes ocasiones:

1. En el primer vial de cada lote. La periodicidad la establecerá cada Unidad de Radiofarmacia de acuerdo con la

evidencia científica y su propia experiencia y siempre a intervalos no superiores a un mes.

2. Siempre que se utilicen equipos reactivos con rendimientos de marcaje bajos y/o variables.
3. Siempre que se utilicen equipos reactivos que requieran calentamiento en el proceso de marcaje.
4. Siempre que se utilicen equipos reactivos en los que se requiera el uso de dos ó más reactivos.
5. Siempre que se sospeche que una biodistribución anómala ha sido causada por una deficiente calidad del radiofármaco.
6. Cuando la liposolubilidad es indispensable.

❖ Estabilidad.

Dada la inestabilidad de ciertos radiofármacos de tecnecio (^{99m}Tc) y teniendo en cuenta que la administración al paciente puede realizarse varias horas después de su preparación, cada Unidad de Radiofarmacia realizará estudios de estabilidad en función del tiempo y de la actividad, para cada radiofármaco, en las condiciones habituales de trabajo, así como las establecidas por el fabricante.

❖ Tamaño y número de partículas.

En el primer vial de cada lote en aquellos radiofármacos utilizados para perfusión pulmonar, debiendo ser a intervalos no superiores a un mes en aquellos que por su propia naturaleza y estructura pueden sufrir fácilmente procesos de rotura o de agregación.

c) Radiofármacos obtenidos a partir de equipos reactivos marcados con otros radionucleidos

❖ Ausencia de partículas extrañas.

Debe verificarse siempre que se prepare el radiofármaco y en el momento en que se dispense una dosis individual.

❖ Radiactividad o concentración radiactiva.

Debe determinarse siempre que se prepare el radiofármaco y en el momento en que se prepare una dosis individual.

❖ Pureza radionucleídica.

Debe solicitarse un certificado al fabricante, tan solo en el caso de que se modifique el método de producción del radionucleido,

❖ Pureza radioquímica.

Debe determinarse siempre que se prepare el radiofármaco.

3. Radiofármacos obtenidos a partir de muestras autólogas del propio paciente, de equipos reactivos de fabricación propia, entre otros.

a) Muestras autólogas

❖ Esterilidad, ausencia de pirógenos, pH y osmolaridad de todas las disoluciones utilizadas para el marcaje.

Debe verificarse siempre en el momento en que se preparen.

❖ Radiactividad ó concentración radiactiva.

Debe determinarse siempre, al preparar el radiofármaco precursor que vaya a utilizarse en la obtención de la muestra autóloga marcada.

❖ Rendimiento de marcaje.

Debe calcularse en todas las preparaciones.

❖ Morfología y función celular.

Cuando se optimizan las técnicas de marcaje, deben realizarse pruebas que demuestren la inalterabilidad de la morfología y función de los elementos celulares (Eritrocitos: tamaño y forma; Leucocitos: quimiotactismo, azul de trypan; Plaquetas: agregabilidad; etc)

b) Radiofármacos obtenidos a partir de equipos reactivos o kits de fabricación propia

Se seguirá la normativa vigente de Control de Calidad para los procesos de fabricación de Radiofármacos. (8)

RADIOFÁRMACOS

MDP: Medronato difosfonato

1. Presentación

Es el precursor del radiofármaco ^{99m}Tc -MDP. El vial de reacción contiene en forma de liofilizado estéril, apirógeno y no radioactivo los siguientes componentes:

- 3.15 mg de oxidronato de sodio
- 0.26 mg de cloruro estanoico dihidratado
- 0.84 mg de ácido gentísico
- 30.00 mg de cloruro de sodio

2. Fórmulas de Manufactura

Volumen final (ml)	MDP (g)	Ácido Ascórbico (g)	Cloruro Estañoso dihidrato (g)
100	1.0	0.2	0.10
250	2.5	0.5	0.25
500	5.0	1.0	0.50
800	8.0	1.6	0.80
1000	10.0	2.0	1.00

3. Preparación de un kit para un volumen final de 500 ml. Usar agua para inyección burbujeada con gas de nitrógeno.

- ❖ Solución A: disuelva 500 mg de cloruro estañoso dihidrato usando 50 ml de 0.20 N HCl (o 0.40 ml de HCl concentrado ajustando el volumen a 50 ml) justo antes de adicionar el volumen final de la solución.
- ❖ Disolver 5 g de MDP en aproximadamente 400 ml de agua de inyección.

- ❖ Agregar 1 g de ácido ascórbico, hasta que el pH se encuentre en un rango de 3.5 – 4.0 después de la adición.
- ❖ Lentamente agregar la solución A con el MDP en solución, y continuar burbujeando N₂ y agitar.
- ❖ Ajustar el pH entre 4 – 5 usando 1N NaOH o 1N HCl.
- ❖ Ajustar el pH final de 5.8 a 6.0 usando pH metro.
- ❖ Ajustar el volumen final hasta 500 ml.
- ❖ Filtrar la solución con un filtro estéril de 0.22 µm.
- ❖ Dispensar 1 ml por vial.

4. Condiciones de marcación

- ❖ MDP: 2.50 mg/ml
- ❖ Cloruro estañoso dihidrato: 0.25 mg/ml
- ❖ pH: 5 –7
- ❖ Pureza radioquímica: >95%
- ❖ Perteneciato (TcO₄⁻) + ^{99m}Tc reducido/hidrolizado: <5%.

5. Controles de Calidad:

- ❖ *Pureza Radioquímica:* Cromatografía ascendente

Soporte	ITLC-SG o papel whatman número 1	ITLC-SG
Solvente	MEK/acetona	Solución Salina
Rf ^{99m} Tc-MDP	0.0	0.9-1.0
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻	0.9-1.0	0.9-1.0
Rf ^{99m} Tc hidrolizado/reducido	0.0	0.0

- ❖ *Biodistribución (2):*

A las 2 h de inyección se ha encontrado en ratones:

Órgano	% i,d/órgano	% i.d/g
Hueso (fémur)	60	2
Hígado	3	1
Riñones	5	1

6. Farmacología

El tejido óseo está formado por osteoblastos, osteocitos y osteoclastos, dos tercios de tejido mineral (carbonato de calcio, fosfato cálcico e hidroxapatita) y un tercio de tejido conectivo. Se cree que el mecanismo de acción de los polifosfatos, es a través del grupo fosfórico, que por quimioabsorción reaccionan sobre el calcio de la hidroxapatita de la superficie ósea. Los factores principales que influyen en el proceso son:

- ❖ La vascularización del área: el aumento del flujo aportará más radiotrazador al hueso, pero será el metabolismo óseo el responsable de la absorción.
- ❖ El tipo de radiomolécula: tamaño y carga eléctrica.
- ❖ La captación mineral del hueso.
- ❖ La influencia enzimática.
- ❖ La localización en las diferentes estructuras óseas: hueso en formación, zonas inmaduras y patologías metabólicamente activas.

Luego de la administración endovenosa del marcado, este se depura y distribuye rápidamente de la sangre, acumulándose en el esqueleto casi la mitad de la dosis administrada dentro de las tres a cuatro horas. También puede localizarse en las células miocárdicas infartadas o en otras regiones de tejidos necrosados o calcificados. La captación esquelética está aumentada en los sitios de osteogénesis anormal. El producto se elimina por vía renal en un 50.00% a las 24.00 horas.

7. Usos

El ^{99m}Tc -HDP es un agente para diagnóstico por imágenes del sistema óseo pues muestra zonas de osteogénesis alterada tanto en adultos como en niños.

8. Dosis:

Adultos: 20 - 25 mCi

Niños: 250 μCi /kg de peso

9. Precauciones

- ❖ Esta clase de compuestos forman complejos con cationes tales como el calcio. Deben tomarse precauciones en pacientes que padecen o han padecido de hipocalcemia.
- ❖ Para disminuir la dosis de radiación a la vejiga, así como a otros órganos blanco, el paciente debe de aumentar su ingesta de líquidos (si no hay contraindicación médica) y miccionar lo más frecuente posible luego de la inyección y por las seis horas siguientes.
- ❖ El radiofármaco ^{99m}Tc -HDP no debe usarse luego de seis horas de preparado.
- ❖ Los contenidos del vial de reacción son estériles y no pirogénicos. Es esencial que el usuario siga las instrucciones detenidamente y mantenga condiciones asépticas durante la preparación y dosificación del producto.
- ❖ Las reacciones de marcado con el ^{99m}Tc dependen del mantenimiento del ión estannoso en su estado reducido. Cualquier tipo de oxidante presente en la solución de ^{99m}Tc -pertechnetato puede afectar la calidad del radiofármaco.
- ❖ Deben tomarse las precauciones necesarias para asegurar la mínima dosis de radiación para el paciente y el personal.

- ❖ Los radiofármacos deben ser utilizados únicamente por profesionales calificados y con entrenamiento específico en el uso y manejo seguro de los radionucleídos.

10. Carcinogenesis, Mutagenesis y Fertilidad

No se han realizado estudios de larga duración en animales para evaluar efectos carcinogénicos o mutagénicos potenciales o la posibilidad que esta droga afecte la fertilidad tanto en machos como en hembras.

11. Embarazo y lactancia

Categoría en embarazo: C

No se han realizado estudios en animales con ^{99m}Tc -MDP. A su vez no se conoce si esta droga puede causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. El ^{99m}Tc -MDP debe ser administrado a mujeres embarazadas solo si es claramente necesario. Idealmente los exámenes diagnósticos con radiofármacos en mujeres en edad fértil deben realizarse en los primeros diez días del ciclo menstrual.

El tecnecio-99m (^{99m}Tc) se excreta por la leche materna, por lo tanto deberá ser temporalmente sustituida por fórmulas lácteas en pacientes lactantes.

12. Reacciones Adversas

Ocasionalmente se han asociado con la administración del ^{99m}Tc -HDP reacciones de hipersensibilidad así como náusea y vómitos.

13. Dosis de radiación absorbidas tras la administración MDP (9)

Órgano	Dosis absorbidas (mGy/MBq)
Hueso	0,06
Vejiga	0,05
Riñones	0,007
Ovarios	0,0035
Testículo	0,0024
Médula ósea	0,0096

Dosis efectiva equivalente: 0,008 mSv/MBq

MAG-3: Mertiatide. Benzoilmercapto-acetil-triglicina.

1. Presentación

Es el precursor del radiofármaco de diagnóstico ^{99m}Tc -Mertiatide. El vial contiene en forma liofilizada, estéril y apirógena:

- ❖ 1mg de betiatide (N-[N-[N-[(benzoiltio)acetil]glicil]glicil]glicina.
- ❖ 0.05 mg de cloruro estannoso.
- ❖ 40 mg de tartrato de sodio dihidratado.
- ❖ 20 mg de lactosa monohidratada.

2. Fórmulas de Manufactura

Volumen final (ml)	MAG-3 (g)	Cloruro estañoso dihidratado (mg)	Glucoheptanato disódico (g)	Tartrato de sodio dihidratado (g)	Lactosa (g)
100	100	10	2	4	2
150	150	15	3	6	3

3. Preparación de un kit para un volumen final de 250 ml. Usar agua para inyección burbujeadada con gas de nitrógeno

Solución A: disuelva 100 mg de cloruro estañoso dihidrato usando 10 ml de 0.20N HCl (ó 0.50 ml de HCl concentrado ajustando el volumen a 10 ml) justo antes de adicional el volumen final de la solución.

- ❖ Disolver 100 mg de MAG-3 en aproximadamente 80 ml de agua de inyección.
- ❖ Agregar 2 g de glucoheptanato de sodio y 4 g de tartrato de sodio y disolver.
- ❖ Lentamente agregar 1 ml de la solución A, y continuar burbujeando N₂ y agitar.
- ❖ Controlar el pH entre 4 - 5 usando 1N NaOH o 1N HCl.
- ❖ Ajustar el pH final de 5 - 5.5 usando pH metro.
- ❖ Agregar 2 g de lactosa y disolver.
- ❖ Ajustar el volumen final hasta 100 ml.
- ❖ Filtrar la solución con un filtro estéril de 0.22 µm.
- ❖ Dispensar 1 ml por vial.

4. Condiciones de marcación

- ❖ MAG-3: 0.03 mg
- ❖ Cloruro estañoso dihidrato: 0.03 mg/ml
- ❖ Lactosa: 6.66 mg
- ❖ Tartrato de sodio dihidratado: 13.33 mg
- ❖ Glucoheptanato de disódico: 6.66 mg
- ❖ pH: 5 – 5.5
- ❖ Pureza radioquímica: >95%
- ❖ Perteneciato (TcO₄⁻) + ^{99m}Tc reducido/hidrolizado: < 5%

5. Controles de Calidad (9)

❖ *Pureza Radioquímica: Cromatografía ascendente*

Soporte	ITLC-SG o papel whatman número 1	ITLC-SG
Solvente	Octanol	Solución Salina
Rf $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$	0.0	0.9-1.0
Rf $^{99m}\text{TcCO}_4^-$	0.9-1.0	0.9-1.0
Rf ^{99m}Tc hidrolizado/reducido	0.0	0.0

❖ *Biodistribución:*

No se ha realizado estudios biológicos, sin embargo la USP limita:

Órgano	1 h pos inyección
Riñones	-<2%
Vejiga y orina	>80%
Hígado	-<2%

La extracción renal es mayor del 50% y es excretada principalmente a través de secreción tubular. Se elimina rápidamente, después de 3 horas aproximadamente el 90% se encuentra en orina en un paciente con función renal normal. Es el radiofármaco de elección en menores de dos años y pacientes con insuficiencia renal

6. Farmacología

Posterior a la inyección intravenosa del ^{99m}Tc -mertiatide, es rápidamente distribuido y depurado del plasma a través del tracto urinario predominantemente por secreción tubular activa (casi exclusivamente por los túbulos renales proximales) y en menor grado por filtración glomerular. La proporción entre la aparición, excreción y concentración en el riñón del marcado monitoreado permite estimar la función renal. El ^{99m}Tc -mertiatide muestra una alta unión a las proteínas plasmáticas luego de su

inyección (un 89% en individuos sanos), esta unión es reversible y rápidamente el radiofármaco es excretado.

La excreción del ^{99m}Tc -MAG-3 se da por secreción tubular activa y filtración glomerular, en individuos sanos con función renal normal (creatinina sérica 1.2 mg/dl), el aclaramiento plásmático del radiofármaco es de alrededor de 0.3 l/min. Alrededor del 70% de la dosis administrada se elimina vía renal en los primeros 30 minutos y el 90% de la cantidad total del radiotrazante es eliminado en 3 horas. En individuos con insuficiencia renal (creatinina sérica mayor de 6.3 mg/dl) tanto el aclaramiento como la eliminación del radiofármaco a lo largo de tres horas disminuyen. En estos pacientes el 78% del radiotrazante se une a las proteínas plasmáticas. El promedio del aclaramiento del ^{99m}Tc -mertiatide es de 0.03 l/min y sólo un 21.3% se excreta en tres horas en promedio. Tanto en pacientes sanos como enfermos el perfil de concentración plasmática-tiempo muestra un comportamiento biexponencial.

7. Usos

El ^{99m}Tc -mertiatide es el agente para imágenes renales de uso en diagnóstico de anomalías congénitas y adquiridas, falla renal, obstrucción del tracto urinario y cálculos tanto en pacientes pediátricos como adultos. Es una ayuda diagnóstica al proveer indicadores de función renal, angiogramas renales y curvas de renogramas de corteza renal o riñón completo.

8. Dosis:

- ❖ Adultos: 8 mCi
- ❖ Niños: 50 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$, mínimo 1 mCi

9. Precauciones

- ❖ El contenido del "kit" no es radioactivo. Sin embargo al agregar el ^{99m}Tc -pertechnetato debe mantenerse adecuadamente protegido.
- ❖ El contenido del vial de reacción debe utilizarse únicamente para la preparación del ^{99m}Tc -mertiatide y no para administrarlo directamente al paciente.
- ❖ Para disminuir la dosis de radiación a la vejiga, así como a otros órganos blanco, el paciente debe de aumentar su ingesta de líquidos (si no hay contraindicación médica) y miccionar lo más frecuente posible luego de la inyección y por las seis horas siguientes.
- ❖ El radiofármaco ^{99m}Tc -mertiatide no debe usarse luego de seis horas de preparado.
- ❖ Los contenidos del vial de reacción son estériles y no pirogénicos. Es esencial que el usuario siga las instrucciones detenidamente y mantenga condiciones asépticas durante la preparación y dosificación del producto.
- ❖ Las reacciones de marcado con el ^{99m}Tc dependen del mantenimiento del ion estannoso en su estado reducido. Cualquier tipo de oxidante presente en la solución de ^{99m}Tc -pertechnetato puede afectar la calidad del radiofármaco.
- ❖ Deben tomarse las precauciones necesarias para asegurar la mínima dosis de radiación para el paciente y el personal.
- ❖ Los radiofármacos deben ser utilizados únicamente por profesionales calificados y con entrenamiento específico en el uso y manejo seguro de los radionucleídos.

10. Carcinogénesis, Mutagénesis y Fertilidad

No se han realizado estudios de larga duración en animales para evaluar efectos carcinogénicos o mutagénicos potenciales o la posibilidad que esta droga afecte la fertilidad tanto en machos como en hembras.

11. Embarazo y Lactancia

Categoría en embarazo: C

No se han realizado estudios en animales con ^{99m}Tc -mertiatide. A su vez no se conoce si esta droga puede causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. El ^{99m}Tc -mertiatide debe ser administrado a mujeres embarazadas solo si es claramente necesario.

El tecnecio 99 (^{99m}Tc) se excreta por la leche materna, por lo tanto deberá ser temporalmente sustituida por fórmulas lácteas en pacientes lactantes.

12. Reacciones Adversas:

Ocasionalmente se han asociado con la administración del ^{99m}Tc -Mertiatide reacciones de hipersensibilidad así como náusea y vómitos.

Dextran

Polisacárido de diferente peso molecular: Gelatina colágeno bovino

1. Presentación

El polisacárido está compuesto por un coloide preformado (liofilizado) de gelatina de colágeno bovino de calidad farmacéutica.

Cada vial contiene:

- ❖ Cloruro de sodio4 mg
- ❖ Gelatina de colágeno bovino.....8 mg
- ❖ Acido Gentísico0.25 mg
- ❖ Cloruro Estannoso dihidratado1.7 mg
- ❖ Acetato de Sodio * 7 mg

2. Farmacología

El sistema linfático, que corre paralelo a venas y arterias, tiene el rol fundamental de coleccionar y transportar proteínas plasmáticas que han abandonado los capilares sanguíneos a través del tejido intersticial, con el fin de volcarlos nuevamente a la circulación sanguínea. La elevación de esta "carga proteica linfática" provoca un aumento compensatorio del débito linfático, que depende esencialmente de las reservas funcionales de los colectores linfáticos. Cuando estas posibilidades compensatorias son sobrepasadas, se instala una linfoestasis en el tejido intersticial, manifestada clínicamente como un edema. Así uno de los métodos de elección para estudiar este fenómeno es hacer el seguimiento de partículas o macromoléculas marcadas con isótopos radioactivos que se inyectan en el intersticio. Los primeros radiofármacos utilizaron albúmina humana iodada (I-131) o coloides de oro (Au-198) protegidos con gelatina. Estos fueron reemplazados al iniciarse el uso del tecnecio (Tc-99m), ya que las altas dosis de radiación proporcionadas por el I-131 y el Au-198 no eran aconsejables.

El Dextran es un compuesto coloidal, a base de gelatina de colágeno bovino, que contiene como agente reductor del ^{99m}Tc el cloruro estannoso. Este compuesto tiene una gran velocidad de distribución linfática y marcado con dicho radioisótopo permite la visualización de los vasos linfáticos y de las estaciones ganglionares, al ser absorbido por el linfangión, luego de ser administrado vía intradérmica.

No difunde al compartimiento sanguíneo y no presenta degradación metabólica, hasta haber alcanzado el hígado, lo cual ocurre cuando la linfa finalmente es volcada en el confluente yugulosubclavio al sistema circulatorio, o sea luego de haber hecho el recorrido linfático en la zona de estudio, no presentando de este modo actividad de fondo debida a esporádicas recirculaciones de productos de degradación metabólica u presenta además un porcentaje ínfimo de ^{99m}Tc libre (inferior al 5 %).

Este producto asegura: rápida depuración plasmática, mínima excreción urinaria, absorción rápida y selectiva por el sistema linfático y excelente contraste centellográfico de vasos y ganglios linfáticos.

3. Usos

Para la visualización centellográfica de los vasos linfáticos y de las estaciones ganglionares mediante linfocintigrafías o linfografías radioisotópicas, estáticas o dinámicas "uso *in vivo*".

El estudio morfológico estático permite identificar los vasos linfáticos funcionantes y las estaciones ganglionares. Se utiliza para el estudio de linfedemas primarios y secundarios de miembros superiores e inferiores, linfedemas de miembros post-vaciamiento ganglionar en pacientes oncológicos, en linfangitis bacterianas agudas o secuelas tardías, para la localización del ganglio centinela en la nueva concepción de la cirugía oncológica y la toma de decisiones en el tratamiento posterior del paciente, sea éste terapia radiante o administración de citostáticos.

Además de los estudios estáticos, es posible realizar estudios dinámicos o funcionales del sistema linfático, que reflejan la actividad del linfático inicial y del linfangión, midiendo la velocidad de movilización del trazador mediante el uso de cámara gamma y evaluando cuantitativamente incrementos de radioactividad en determinadas zonas o miembros del cuerpo, muchas veces relacionándolos en comparación con los datos e imágenes de la zona o miembro contralaterales.

En estudios cinéticos, utilizando los sistemas de análisis computarizados de las gamma cámaras, es posible integrar zonas de interés establecidas sobre las imágenes del sistema linfático y así calcular las velocidades de movilización de la linfa.

También se utiliza, previo a la cirugía linfática para la evaluación de las posibilidades de realizar una anastomosis linfovenosa (by pass linfovenoso) para disminuir el linfedema de miembros superiores o

inferiores. Para otros tipos de linfedemas se suele utilizar colgajos derivados entéricos, mesentéricos o cutáneos.

En todas las evaluaciones se emplea la cámara gamma para la visualización de las imágenes radioactivas y el cálculo de las velocidades de movilización de la linfa. La elevada captación del compuesto lo hace aprovechable en indicaciones habituales de la centellografía en patologías oncológicas: melanomas, cáncer de mama (cadena mamaria interna), etc en los que la linfadenografía es fundamental.

4. Dosis

Se preparan seis dosis en jeringas de insulina de 250 μCi en un volumen de 0.2 ml con suero fisiológico.

5. Precauciones

- ❖ Los riesgos de irradiación asociados con el uso de radiofármacos marcados con Tc-99m son mayores en niños que en adultos y en general cuanto más joven es el niño, mayor el riesgo debido a la mayor absorción de la dosis de radiación.
- ❖ Debe tomarse muy en cuenta estos riesgos en toda evaluación riesgo-beneficio cuando se trata de niños. Igualmente, en el caso de mujeres embarazadas, los radiofármacos marcados con Tc-99m debe administrarse sólo cuando los beneficios que se esperan obtener sean claramente más importantes que los riesgos potenciales en el feto.
- ❖ Dado que este producto no es radioactivo pero para su empleo debe ser marcado con un trazador, el mismo podrá ser utilizado solamente por personal calificado mediante entrenamiento especial, en el uso y manejo seguro de radiofármacos y cuya experiencia haya sido

aprobada por la institución previamente autorizada en el país.

6. Carcinogénesis, Mutagénesis y Fertilidad

No se han realizado estudios de larga duración en animales para evaluar efectos carcinogénicos o mutagénicos potenciales o la posibilidad que esta droga afecte la fertilidad tanto en machos como en hembras.

7. Embarazo y Lactancia

Categoría en embarazo: C

No se han realizado estudios en animales con ^{99m}Tc -mertiatide. A su vez no se conoce si esta droga puede causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. El ^{99m}Tc -mertiatide debe ser administrado a mujeres embarazadas solo si es claramente necesario.

El ^{99m}Tc se excreta por la leche materna, por lo tanto deberá ser temporalmente sustituida por fórmulas lácteas en pacientes lactantes.

8. Reacciones Adversas

Hasta el momento no han sido detectadas. En algunas ocasiones puede provocar escozor en el sitio de inyección. Puede ser administrado con algún anestésico local (Xilocaína o Novocaína)

BICISATE (Etil cisteína dímero ECD)

Composición cualitativa y cuantitativa

Vial A:

Bicisate clorhidrato (ECD.2HCl)	0.9 mg
Cloruro estannoso dihidratado (teórico)	72.0 µg
Edetato disódico dihidratado	0.36 mg

Manitol	24.0 mg
Estaño total (estannoso y estánico) dihidratado (como SnCl ₂ .2H ₂ O)	83.0 µg

Vial B:

Fosfato sódico dibásico heptahidratado	4.10 mg
Fosfato sódico monobásico monohidratado	0.46 mg
Agua para inyección csp	1.00 mL

1. Forma farmacéutica:

- ❖ Vial A: Polvo para inyección.
- ❖ Vial B: Solución Buffer.

2. Farmacología

Farmacodinamia: Debido a las bajas concentraciones utilizadas no se esperan acciones farmacodinámicas.

Farmacocinética: Luego de la reconstitución con ^{99m}Tc se forma un complejo ^{99m}Tc N,N'-(1,2 etilendiil) bis-L-cisteine dietil ester o sea ^{99m}Tc-Bicisate.

El ^{99m}Tc-Bicisate puede existir en cuatro formas estereoquímicas distintas dependiendo de la estereoquímica de la molécula de bicisate. Estudios han demostrado estereoselectividad en la retención y metabolismo únicamente de la forma L,L. En contraposición los complejos derivados de las formas D,D cruzan al barrera hematoencefálica y son extraídos por el cerebro sin embargo no son retenidos ni metabolizados, por lo tanto el Bicisate solo utiliza el isómero L,L.

Estudios en voluntarios sanos indican una buena captación cerebral inicial del ^{99m}Tc-bicisate con valores entre un 4,8 y un 6,5% de la cantidad inyectada a pocos minutos de la administración. La captación y la retención cerebral son suficientes para permitir imágenes SPECT cerebrales inmediatamente luego de la administración. La eliminación cerebral del ^{99m}Tc-bicisate es muy lenta. El patrón de distribución cerebral

no cambia durante las primeras seis horas post-administración y es similar al visto con el flujo sanguíneo cerebral con gas Xenón ^{133}Xe .

La eliminación del bicisate de la sangre es rápida resultando en menos de un 5% de la dosis inyectada luego de una hora de administración. Cinco minutos luego de la administración la mayor parte de la actividad en la sangre venosa está en forma de metabolitos. En promedio, un 74% de la dosis administrada es excretada por la orina en las veinticuatro horas posteriores a la inyección y un 50% se excreta en las dos primeras horas, es por esta razón que la dosis de radiación a la vejiga que es el órgano crítico se disminuye con una alta ingesta de líquidos y micción frecuente. El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -bicisate y su metabolito principal no se unen a las proteínas plasmáticas.

3. Usos

La centellografía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Bicisate (ECD) está indicada para la evaluación de anomalías regionales de perfusión cerebral en pacientes adultos con desórdenes del Sistema Nervioso Central.

4. Dosis

- ❖ Adultos: 20 mCi
- ❖ Niños: 0.2 $\mu\text{Ci}/\text{Kg}$, mínimo 3 mCi

5. Precauciones

- ❖ Los radiofármacos deben ser utilizados únicamente por personal profesional calificado y experimentado en el uso seguro de los radionucléidos y cuyo entrenamiento haya sido avalado por las autoridades competentes en su país o región.
- ❖ El contenido de los viales está destinado a la preparación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Bicisate y no debe administrarse directamente al paciente. Así como otros productos radioactivos debe manejarse con cuidado y adecuadas medidas de seguridad

deben de ser tomada para minimizar la exposición tanto al personal como a los pacientes.

- ❖ La seguridad y efectividad en niños menores de 18 años no se ha comprobado. A su vez no se ha estudiado su seguridad y efectividad en pacientes con falla de la función renal.

6. Embarazo y Lactancia

No se han llevado a cabo estudios en animales con ^{99m}Tc -bicisate (ECD) y no hay estudios en mujeres embarazadas.

Cuando es necesario administrar un producto radioactivo medicinal a mujeres en edad fértil debe siempre cuestionarse con relación a un embarazo. Toda mujer que tenga un atraso en su período menstrual debe considerarse embarazada hasta que se pruebe lo contrario. En caso de existir incertidumbre los niveles de radiación deben ser los mínimos posibles para realizar el procedimiento.

Procedimientos con radionucleidos en una mujer embarazada implica a su vez irradiación para el feto. Solo procedimientos imperativos deben ser llevados a cabo en el embarazo, en aquellos casos que el beneficio sea mayor que el riesgo para el feto y la madre.

En caso de tener que administrar un radiofármaco a una mujer que amamanta debe evaluarse si el procedimiento puede posponerse hasta el fin de la lactancia y considerar la mejor escogencia del radiofármaco teniendo en mente la posible secreción por la leche materna. Si la administración del radiofármaco es necesaria, la lactancia materna deberá descartarse por al menos doce horas y la leche materna producida durante ese lapso descartada. La lactancia debe suspenderse hasta que la dosis de radiación resultado de la leche materna sea inferior a 1.00 mSv.

7. Carcinogénesis, Mutagénesis y Fertilidad

No se han efectuado estudios con ^{99m}Tc -bicisate en animales para evaluar la teratogenicidad, el potencial carcinogénico o el efecto que este radiofármaco pueda tener en la fertilidad en machos o hembras.

Estudios realizados indican que el bicisate \cdot 2HCl no impone un riesgo mutagénico bajo las condiciones clínicas indicadas para su uso.

8. Efectos Adversos

Inmediatamente a la administración del ^{99m}Tc -Bicisate un pequeño porcentaje de los pacientes experimenta parosmia que se expresa como un olor aromático leve y transitorio. En raros casos se han reportado quejas no atribuidas al ^{99m}Tc -ECD tales como: cefalea transitoria, agitación, náuseas, síncope, constipación, diarrea, dispepsia, somnolencia y dolor de espalda.

Signos de raros pero posibles efectos adversos son angina, dificultad para respirar, alucinaciones, hipertensión, convulsiones y rash cutáneo.

MACROAGREGADOS DE ALBUMINA

1. Descripción

El kit consiste de cinco o treinta viales de reacción multidosis que contienen los ingredientes estériles, no pirogénicos y no radioactivos, necesarios para producir ^{99m}Tc -agregados de albúmina para inyección destinados a procedimientos diagnósticos.

Cada vial de reacción de 10 ml contiene 2 ml de agregado de albúmina humana, 0.5 mg de albúmina humana, máximo 130 μg de estaño (como $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$), 80 mg de lactosa, 24 mg de ácido succínico y 1.1 mg de acetato de sodio en forma liofilizada bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para ajustar el pH. No se agregan preservantes.

Los Macroagregados de Albúmina (MAA) se preparan a partir de albúmina no reactiva al ser examinada por antígeno de Hepatitis B por

técnicas de radioinmunoensayo. Cada vial contiene aproximadamente $8 \pm 4 \times 10^6$ partículas de agregado de albúmina. La distribución del tamaño de partícula es tal que no menos del 90% va de 10 a 90 micrones de tamaño. En general, aproximadamente el 90% están entre 10 y 40 micrones. No hay agregados de albúmina con tamaños mayores a 150 micrones.

La inyección de Tecnecio ^{99m}Tc -Agregados de albúmina para uso intravenoso está en su forma final de dosificación al agregar al vial de reacción una solución isotónica estéril de Pertecneciato ($^{99m}\text{TcO}_4$). No menos del 90% del ^{99m}Tc agregado al vial está unido a los agregados de albúmina al momento de la preparación y permanece unido durante las ocho horas de vida útil de la preparación.

La estructura precisa del complejo estannoso-tecnecio-albúmina se desconoce hasta el momento.

2. Farmacología

Luego de 1 a 5 minutos de la inyección intravenosa alrededor de un 90.00% de las partículas de tecnecio ^{99m}Tc -macroagregados de albúmina son atrapadas por las arteriolas y los capilares del pulmón.

La selectividad orgánica es un resultado directo del tamaño de partícula. Por debajo de 1 a 10 micrones las partículas son atrapadas por el sistema reticuloendotelial. Entre 10 y 15 micrones, los agregados se alojan en los capilares pulmonares por un proceso puramente mecánico.

La distribución de las partículas en los pulmones es un efecto directo del flujo sanguíneo pulmonar.

Los agregados de albúmina son suficientemente frágiles como para que la microoclusión causada en los capilares pulmonares sea temporal. Por erosión y fragmentación el tamaño de la partícula se reduce permitiendo el paso de los agregados a través del lecho capilar alveolar pulmonar. Los fragmentos son entonces acumulados por el sistema reticuloendotelial.

En estudios de distribución en tejido animal, mediciones de la actividad retenida muestran una relación hígado a pulmón de alrededor de 70:1 en los primeros treinta minutos. La eliminación de ^{99m}Tc -agregados de albúmina de los pulmones ocurre con una vida media de alrededor de 6.00 horas. Estudios de excreción urinaria acumulativa muestran un promedio de alrededor del 75% de la dosis excretada veinticuatro horas post-administración.

La eliminación de las partículas ^{99m}Tc -MAA de los pulmones humanos tanto normales como anormales ocurre con una vida media biológica de 10.8 horas. La vida media efectiva es de 3.8 horas.

Luego de la administración de ^{99m}Tc -MAA por inyección intraperitoneal el radiofármaco se mezcla con los fluidos peritoneales. El aclaramiento de la cavidad peritoneal varía desde ser insignificante con un bloqueo completo del "shunt" hasta un rápido aclaramiento con el subsecuente paso a la circulación general cuando el "shunt" es evidente

3. Usos:

El ^{99m}Tc -MAA está indicado en centellografía de imágenes de pulmón y como adyuvante en otros procedimientos diagnósticos cuando se desea información relativa a la circulación pulmonar.

Actualmente se utiliza a su vez en procedimientos de Cirugía Radioguiada sobre todo en Cáncer de Mama.

4. Dosis

Perfusión pulmonar:

- ❖ Adultos: 5 mCi
- ❖ Niños: 50 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$, dosis mínima 500 μCi

Roll de mama: 400 μCi en un volumen de 0.4 ml con Suero Fisiológico.

5. Precauciones

- ❖ El ^{99m}Tc -MAA no debe utilizarse en pacientes con hipertensión pulmonar severa.
- ❖ Los contenidos del vial de reacción no son radioactivos. Sin embargo, al agregar el pertechnetato ^{99m}Tc debe mantenerse blindaje adecuado durante toda la vida útil de la preparación.
- ❖ Las reacciones de marcado involucradas en la preparación de ^{99m}Tc -MAA dependen del mantenimiento del estaño en su estado reducido. Cualquier oxidante presente en el pertechnetato de sodio ^{99m}Tc puede afectar negativamente la calidad de la preparación. Por lo tanto, pertechnetato ^{99m}Tc que contenga agentes oxidantes no debe ser utilizado en la preparación de este radiofármaco.
- ❖ El contenido del vial es estéril y no pirogénico. Es esencial seguir cuidadosamente las instrucciones de preparación y mantener estrictos procedimientos asépticos durante la reconstitución del vial de reacción.
- ❖ Este producto es para uso intravenoso luego de ser reconstituido con pertechnetato ^{99m}Tc , no debe inyectarse el contenido del vial de reacción sin reconstituir directamente a los pacientes.
- ❖ El ^{99m}Tc -MAA es una suspensión y sus partículas sedimentan con el tiempo. El no agitar el contenido del vial de reacción adecuadamente puede resultar en una suspensión no homogénea resultando en una distribución no uniforme de la radioactividad en el pulmón. Si la dosis extraída no se utiliza inmediatamente después la jeringa deberá agitarse antes de la inyección. Para tal fin es necesario dejar un pequeño espacio de aire en la jeringa.
- ❖ También es recomendable, debido al aumento de las probabilidades de aglomeración con el paso del tiempo que la

preparación de ^{99m}Tc -agregados de albúmina no se utilice después de ocho horas de haber sido reconstituida.

- ❖ El contenido del vial se encuentra bajo atmósfera de nitrógeno para proteger los componentes del aire. Al reconstituir con pertechnetato de sodio ^{99m}Tc la suspensión resultante debe mezclarse con leve agitación. Agitación excesiva puede producir cambios en el tamaño de partícula. No utilizar el preparado si se observan grumos o espuma en el vial.
- ❖ Así como en la utilización de cualquier material radioactivo deben tomarse las medidas necesarias para minimizar la exposición tanto del personal como de los pacientes.

6. Carcinogénesis, Mutagénesis y Fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico o como esta droga podría afectar la fertilidad en machos o hembras.

7. Embarazo y Lactancia

Categoría en el embarazo: C

No han sido conducidos estudios en animales con ^{99m}Tc . Además no se conoce si el ^{99m}Tc puede causar daño fetal si se administra a una mujer en edad fértil o si afecta su capacidad reproductiva. El Tecnecio ^{99m}Tc debe administrarse a una mujer embarazada solo si es estrictamente necesario.

Idealmente el uso de radiofármacos en mujeres en edad reproductiva debe realizarse en los primeros diez días del ciclo menstrual.

Esta droga es excretada en la leche materna, por lo tanto en mujeres lactantes a quienes se les administra este radiofármaco deben suspender temporalmente la lactancia.

8. Reacciones Adversas

El uso de este radiofármaco está contraindicado en personas con historia de hipersensibilidad a productos que contienen albúmina humana. La posibilidad de reacciones alérgicas es considerable en aquellos pacientes que reciben dosis múltiples del ^{99m}Tc -MAA. Reacciones de hipersensibilidad son posibles cuando se utilizan productos que contienen proteínas como es el caso del ^{99m}Tc -MAA, en el hombre. Epinefrina, antihistamínicos y corticosteroides deben estar disponibles cuando este fármaco se administre.

Existen reportes en la literatura de muertes ocurridas luego de la administración de ^{99m}Tc -MAA a pacientes con hipertensión pulmonar preexistente. A su vez se han presentado reacciones idiosincráticas al uso de ese radiofármaco.

Teóricamente la administración intravenosa de materiales con partículas tales como el ^{99m}Tc -MAA imponen un impedimento temporal al flujo sanguíneo. Si bien este efecto es fisiológicamente insignificante en la mayoría de los pacientes, la administración de agregados de albúmina es posiblemente peligrosa en obstrucción pulmonar agudo y otros estados de flujo sanguíneo pulmonar severamente comprometido.

SESTAMIBI

1. Descripción

Cada vial de 5 ml contiene una mezcla estéril, no pirogénica liofilizada de:

Tetrafluoroborato de cobre (I) tetrakis (2 metoxiisobutilisonitrilo)	1.0 mg
Citrato de sodio dihidratado	2.6 mg
Clorhidrato monohidratado de L-cisteína	1.0 mg
Manitol	20.0 mg
Cloruro estañoso dihidratado mínimo ($\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)	0.02 mg
Cloruro estañoso dihidratado ($\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)	0.07 mg
Cloruro de estaño (estañoso y estañico dihidratado)	0.09 mg

2. Farmacología

El ^{99m}Tc -Sestamibi es un complejo catiónico de ^{99m}Tc que se acumula en el tejido miocárdico viable de una manera análoga a la del cloruro talioso TI-201. Las imágenes centellográficas que se han obtenido de animales y seres humanos después de una administración intravenosa del fármaco han sido comparables con las obtenidas con cloruro talioso en tejido miocárdico normal y anormal.

El sistema hepatobiliar constituye la vía principal de depuración del ^{99m}Tc -Sestamibi. Al cabo de una hora de haberse administrado la inyección se percibe actividad en la vesícula biliar y en el intestino. El 27% de la dosis inyectada es excretada por orina, mientras que aproximadamente un 33% se elimina por las heces en un plazo de 48 horas. El agente es excretado sin ninguna evidencia de metabolismo.

La actividad pulmonar es insignificante incluso inmediatamente después de la inyección. Los estudios de depuración en la sangre indican que el componente que se depura rápidamente lo hace en un tiempo medio de 4.3 minutos en reposo y 1.6 minutos en condiciones de ejercicio. La vida media efectiva de depuración (que incluye tanto la vida media biológica como la desintegración del radionucleido) es aproximadamente de tres horas para el corazón y de unos 30 minutos para el hígado, después de una inyección en reposo o durante el ejercicio. El tiempo ideal de generación de imagen refleja el mejor compromiso entre el número de cuentas en el corazón y la absorción por los órganos circundantes.

Un estudio realizado en un modelo de isquemia miocárdica en perros puso de manifiesto que ^{99m}Tc -Sestamibi experimenta una distribución miocárdica (redistribución), si bien es más lenta y menos completa que la observada en el cloruro talioso. Un estudio realizado sobre un modelo de infarto miocárdico en perros reveló que no hubo redistribución significativa del fármaco. No se han llevado a cabo estudios definitivos en seres humanos que demuestren una posible redistribución. En pacientes con

infarto miocárdico documentado, las imágenes revelaron la presencia del infarto hasta cuatro horas después de la administración de la dosis.

Los estudios en animales han indicado que la absorción miocárdica no se bloquea cuando se inhibe el mecanismo de bombeo de sodio. La absorción miocárdica, que depende de la circulación coronaria es el 1.2% de la dosis inyectada en reposo y el 1.5% de la dosis inyectada en condiciones de ejercicio. El cuadro siguiente ilustra la depuración biológica así como la efectiva (que incluye depuración biológica y desintegración radioactiva) del ^{99m}Tc -Sestamibi en el corazón y en el hígado.

Las concentraciones orgánicas expresadas como porcentaje de la dosis inyectada: datos basados en un promedio de 5 sujetos en reposo y 5 sujetos en el ejercicio

Tabla # 3. Depuración biológica y efectiva del ^{99m}Tc -Sestamibi en el corazón y en el hígado.

T	Reposo		Esfuerzo		Corazón		Hígado		
	B	E	B	E	B	E	B	E	
5	1.2	1.2	19.6	19.4	1.5	1.5	5.9		5.8
30	1.1	1.0	12.2	11.5	1.4	1.3	4.5		4.2
60	1.0	0.9	5.6	5.0	1.4	1.2	2.4		2.1
120	1.0	0.8	2.2	1.7	1.0	1.0	0.9		0.7
240	0.8	0.5	0.7	0.4	1.0	0.6	0.3		0.2

B: Biológica
 E: Efectiva

3. Usos

El estuche Sestamibi para preparar Tecnecio ^{99m}Tc -Sestamibi para inyección es un agente de perfusión miocárdica que es útil para evaluar cardiopatías isquémicas. El estuche del mismo para preparar ^{99m}Tc -Sestamibi permite distinguir el miocardio normal del anormal, además de localizar la anomalía en pacientes con posible infarto al miocardio, cardiopatías isquémicas o trastornos de la arteria coronaria. La evaluación de las cardiopatías isquémicas o de los trastornos de la

arteria coronaria se logra mediante el uso de técnicas de reposo y esfuerzo.

El ^{99m}Tc -Sestamibi también es útil en la evaluación de la función miocárdica mediante la técnica de primer pasaje.

La visualización de imágenes con ^{99m}Tc -Sestamibi en reposo y durante el ejercicio, junto con otra información de diagnóstico, puede emplearse para evaluar las cardiopatías isquémicas y su localización.

En general no es posible distinguir entre los infartos miocárdicos reciente y los anteriores, ni se puede diferenciar entre un infarto reciente y una isquemia.

También se puede utilizar para la localización de algunos tumores cerebrales.

4. Dosis

Perfusión Miocárdica:

- ❖ Adultos: Primera dosis: 10 mCi
 Segunda dosis: 30 mCi

- ❖ Niños: Primera dosis: 0.25 mCi/kg, mínimo 4 mCi
 Segunda dosis: 0.75 mCi/kg, mínimo 10 mCi

Tumores cerebrales:

- ❖ Adultos: 20 mCi
- ❖ Niños: 0.2 μCi , mínimo 3 mCi

5. Precauciones

- ❖ Al estudiar pacientes en quienes se conoce o se sospecha una cardiopatía, deberán tomarse precauciones a fin de asegurar una vigilancia continua y un tratamiento según los procedimientos clínicos aceptados y sin riesgos para el enfermo. Con poca frecuencia, ha ocurrido la muerte

entre 4 y 24 horas después de la administración del ^{99m}Tc -Sestamibi, generalmente la muerte está asociada a pruebas de esfuerzo en condiciones de ejercicio.

- ❖ El contenido del vial se provee solamente para usarse en la preparación de ^{99m}Tc -Sestamibi y no para ser administrado directamente al paciente sin someterse primero al procedimiento de preparación.
- ❖ Los fármacos radioactivos deben manejarse con cuidado y deberán tomarse las medidas de seguridad del caso para reducir al mínimo la exposición a la radiación por parte del personal clínico. También deberán tomarse las precauciones para reducir al mínimo la exposición de los pacientes, conforme criterios correctos para el manejo del paciente.
- ❖ El contenido del estuche antes de la preparación no es radioactivo. Sin embargo después de agregar la inyección de ^{99m}Tc deberá mantenerse un blindaje adecuado.
- ❖ Las reacciones para marcar ^{99}Tc dependen de mantener el ion estañoso en estado reducido. Es decir, no deberá emplearse una inyección de pertecnetato con oxidantes.
- ❖ El ^{99m}Tc -Sestamibi no deberá usarse por un período mayor de seis horas después de la preparación.
- ❖ Las sustancias radiofarmacéuticas deben ser utilizadas solamente por personal capacitado por su adiestramiento y experiencia en el empleo y manejo de radionucleidos en condiciones de seguridad, y cuya experiencia y capacitación hayan sido aprobadas por las autoridades de su país.
- ❖ Las pruebas de esfuerzo deberán ser realizadas solo bajo la supervisión de un médico capacitado y en un laboratorio bien equipado con los instrumentos adecuados para

resucitación y mantenimiento. Los puntos finales más frecuentes de las pruebas de esfuerzo durante el ejercicio, que condujeron a la terminación de la prueba durante estudios controlados (dos tercios de los pacientes eran cardiópatas) fueron los siguientes:

Tabla # 4. Efectos adversos al terminar la Prueba de Esfuerzo

Fatiga	35%
Diseña	17%
Dolores de pecho	16%
Depresión ST	7%
Arritmia	1%

6. Carcinogénesis, Mutagénesis y Fertilidad

En comparación con la mayoría de los preparados radiofarmacéuticos para fines diagnósticos marcados con tecnecio, la dosis de radiación que reciben los ovarios (1.5 rads/30 mCi en reposo y 1.2 rads/30 mCi en el ejercicio) es elevada. Las mujeres fértiles deben de recibir la menor exposición posible.

Se evaluó el potencial genotóxico del ingrediente intermedio activo $[\text{Cu}(\text{MIBI})_4]\text{BF}_4$ mediante una batería de cinco ensayos. No se observó actividad genotóxica en los ensayos Ames, CHO/HPRT y de intercambio de cromátidas gemelas (todos in vitro). En las concentraciones citotóxicas ($>20 \mu\text{g/ml}$) se observó un incremento en células con aberraciones cromosómicas en el ensayo de linfocitos humanos in vitro. El compuesto intermedio $[\text{Cu}(\text{MIBI})_4]\text{BF}_4$ no mostró efectos genotóxicos en el ensayo de micronúcleo de ratón in vivo en una dosis que causó toxicidad sistémica y de la médula ósea (9 mg/kg $>$ 600 veces la dosis humana máxima).

7. Embarazo y Lactancia

Categoría en el embarazo: C

No se han efectuado estudios de reproducción o teratogenicidad animal con el ^{99m}Tc -Sestamibi. Asimismo, se desconoce si puede causar daños al feto cuando se lo administra a una mujer embarazada, o si puede afectar a la capacidad reproductora. El tecnecio ^{99m}Tc deberá ser administrado a una mujer gestante sólo si es estrictamente necesario.

El ^{99m}Tc se excreta en la leche materna durante la lactancia. No se conoce si el ^{99m}Tc -Sestamibi se excreta por la leche materna. Por consiguiente se aconseja sustituir la leche materna por la leche de fórmula.

8. Reacciones Adversas

Durante los ensayos clínicos, aproximadamente el 8% de los pacientes sintieron un gusto metálico o amargo transitorio inmediatamente después de la inyección del radiofármaco. Algunos episodios transitorios de cefalea, rubor, erupción o escozor también se han atribuido a la administración de este agente. Han ocurrido casos de angina, dolores de pecho y muerte. Muy raramente, se han observado las siguientes reacciones secundarias: Signos y síntomas correspondientes a un ataque ocurrido poco después de la administración del agente, artritis transitoria de una articulación de la muñeca, hipersensibilidad grave caracterizada por disnea, hipotensión, bradicardia, astenia y vómitos dentro de las dos horas posteriores a la segunda inyección.

Sulfuro Coloidal (SC)

1. Descripción

El sulfuro coloidal para la preparación de ^{99m}Tc -sulfuro coloidal es un vial multidosis de reacción, un vial con la Solución A y un vial con la solución B que contiene los ingredientes estériles, no pirogénicos y no radioactivos necesarios para producir el ^{99m}Tc -sulfuro coloidal para uso intravenoso y oral.

Es un quelato cuya unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 30%, por lo que tiene un volumen de distribución dos veces mayor que el de MAG-3 y una mayor depuración plasmática, semejante a la del ortoyodohipurato (OIH), con mayor excreción urinaria a los 10-30 minutos post-inyección comparativamente con el MAG-3 y poco significativa con respecto al OIH. (10)

2. Presentación

Cada vial de reacción de 10 ml contiene en forma liofilizada:

- ❖ 2.0 mg de tiosulfato de sodio anhidro.
- ❖ 2.3mg de edetato disódico
- ❖ 18.1 mg de gelatina.

El vial con la Solución A contiene 1.8 ml de ácido clorhídrico 0.15 N.

El vial B contiene 1.8 ml de una solución acuosa de 24.6 mg/ml de bifosfato sódico anhidro y 7.9 mg/ml de hidróxido de sodio.

La estructura precisa del ^{99m}Tc -sulfuro coloidal se desconoce en este momento.

4. Farmacología

Seguido de la administración intravenosa el ^{99m}Tc -sulfuro coloidal es rápidamente aclarado por el sistema reticuloendotelial de la sangre con una vida media de aclaramiento nominal de 2.5 minutos. La captación del coloide radioactivo por los órganos del sistema reticuloendotelial depende tanto de las razones relativas de flujo renal y de la capacidad funcional de las células fagocíticas. En el paciente promedio 80 a 90% de las partículas coloidales inyectadas son fagocitadas por las células de Kupffer del hígado, 5 a 10% por el páncreas y el porcentaje restante por la médula ósea.

Luego de la administración intraperitoneal el radiofármaco se mezcla con el fluido peritoneal. El aclaramiento de la cavidad peritoneal varía de

insignificante que puede ocurrir si existe bloqueo completo del "shunt" a muy rápido con la subsecuente transferencia a la circulación sistémica si el shunt es patente.

5. Usos

El ^{99m}Tc -sulfuro coloidal se utiliza en adultos y niños como agente para tomar imágenes de áreas de funcionamiento de células reticuloendoteliales en el hígado, páncreas y médula ósea.

Se utiliza vía oral en adultos y niños para evaluar reflujo gastroesofágico y detección de aspiración pulmonar de los contenidos gástricos.

Se utiliza en Cirugía Radioguiada para la localización de Ganglio Centinela.

Se utiliza para la realización de Cistografías en niños para evaluar el reflujo uretral.

6. Dosis

Gammas Hepáticos:

- ❖ Adultos: 8 mCi
- ❖ Niños: 70 μCi / 7 Kg

Vaciamiento Gástrico:

- ❖ Adultos: 1 mCi
- ❖ Niños: 500 μCi

Cirugía Radioguiada: Lo que el médico solicite, aproximadamente 250.00 mCi.

Cistografía:

- ❖ Niños menores de un año: 500 μCi
- ❖ Niños mayores de un año: 1 mCi

Precauciones

- ❖ Si bien es raro, se han producido muertes debido a la administración intravenosa de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfuro coloidal por su contenido de gelatina. Deberá por lo tanto tenerse a mano el equipo para soporte vital cardiopulmonar.
- ❖ Las soluciones de Pertecnetato $^{99\text{m}}\text{Tc}$ que contengan oxidantes no deberán ser utilizadas para la reconstitución de este radio
- ❖ El contenido de los viales de solución, el Vial A que contiene una solución ácida y el Vial B que contiene una solución buffer, deben utilizarse únicamente en la preparación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfuro coloidal y no para administrarse directamente al paciente.
- ❖ El contenido del kit es no radioactivo. Sin embargo al reconstituirlo con Pertecnetato $^{99\text{m}}\text{Tc}$ deberá mantenerse blindaje adecuado.
- ❖ Los componentes del kit son estériles y no pirogénicos. Es esencial seguir las instrucciones cuidadosamente y mantener procedimientos asépticos estrictos durante la preparación, pues ésta no contiene bacteriostáticos.
- ❖ La estabilidad del sulfuro coloidal disminuye en presencia de cationes polivalentes, teniendo como resultado la aglomeración de las partículas coloidales. Estas partículas de mayor tamaño son propensas a ser atrapadas por los capilares pulmonares posterior a la inyección. Por esta razón la solución de Pertecnetato

^{99m}Tc que contenga más de 10 μg de ión aluminio por mililitro no deberá ser utilizada.

- ❖ El ^{99m}Tc -sulfuro coloidal es físicamente inestable, y las partículas precipitan con el tiempo. La falta de agitación adecuada del vial antes de utilizarse puede resultar en una distribución no uniforme de la radiactividad. A causa una mayor probabilidad de aglomeración con el tiempo, es recomendable que el vial del radiofármaco preparado no sea usado luego de seis horas de haber sido reconstituido.
- ❖ Los fármacos radioactivos deben manejarse con cuidado y deberán tomarse las medidas de seguridad del caso para reducir al mínimo la exposición a la radiación por parte del personal clínico. También deberán tomarse las precauciones para reducir al mínimo la exposición de los pacientes, conforme criterios correctos para el manejo del paciente.
- ❖ Las sustancias radiofarmáceuticas deben ser utilizadas solamente por personal capacitado por su adiestramiento y experiencia en el empleo y manejo de radionúclidos en condiciones de seguridad, y cuya experiencia y capacitación hayan sido aprobadas por las autoridades de su país.

3. Carcinogénesis, Mutagénesis y Fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico o como esta droga podría afectar la fertilidad en machos o hembras.

4. Embarazo y Lactancia

Categoría en el embarazo: C

No han sido conducidos estudios en animales con Tecnecio ^{99m}Tc -sulfuro coloidal. Además no se conoce si el ^{99m}Tc puede causar daño fetal si se administra a una mujer en edad fértil o si afecta su capacidad reproductiva. El Tecnecio ^{99m}Tc debe administrarse a una mujer embarazada solo si es estrictamente necesario.

Idealmente, los exámenes que implican el uso de radiofármacos, especialmente aquellos de naturaleza electiva, en mujeres en edad fértil, deberán ser realizados en los primeros diez días a partir del inicio de la menstruación.

Esta droga es excretada en la leche materna, por lo tanto en mujeres lactantes a quienes se les administra este radiofármaco deben suspender temporalmente la lactancia.

5. Reacciones Adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas asociadas al uso de ^{99m}Tc -sulfuro coloidal: paro cardiopulmonar, convulsiones, shock anafiláctico, hipotensión, disnea, dolor abdominal, fiebre, escalofríos, broncoespasmo, náusea, vómito, transpiración, enrojecimiento, urticaria, mareos y sensación quemante en el sitio de inyección.

El tamaño y las propiedades físico químicas de las partículas de sulfuro coloidal formadas con la preparación del kit determinan la biodistribución del coloide y su captación por el sistema reticuloendotelial. Las enfermedades que afectan al sistema reticuloendotelial pueden a su vez alterar el patrón de captación esperado.

DMSA: ACIDO DIMERCAPTOSUCCÍNICO

1. Presentación

Son viales con el producto liofilizado, estéril, apirógeno para ser reconstituidos con ^{99m}Tc .

Acido 2,3 Dimercaptosuccínico	1.00 mg
Cloruro estañoso dihidratado	0.20 mg
Acido Ascórbico	0.70 mg

2. Farmacología

Luego de la inyección intravenosa del ^{99m}Tc -DMSA, una cantidad significativa queda retenida en las células tuburales proximales de la corteza renal, permitiendo una imagen por emisión de la radiación gamma. Se distribuye en plasma unido a proteínas, depurándose del plasma con una vida media de aproximadamente 60 minutos. Después de una hora alrededor del 25% de la actividad administrada se encuentra en los riñones, incrementándose al 40% después de seis horas. El DMSA marcado con ^{99m}Tc se excreta inalterado por la orina, una pequeña fracción es acumulada por el hígado y el páncreas.

3. Dosis

- ❖ Adultos: 5 mCi
- ❖ Niños: 50 μ Ci/kg, mínimo 1 mCi

4. Indicaciones

Centellografía renal

5. Precauciones

- ❖ Este producto no debe ser administrado a pacientes menores de 18 años, a mujeres embarazadas o que amamantan a menos que el beneficio obtenido con el examen sea menor que el riesgo.
- ❖ Los exámenes que hayan de realizarse a mujeres en edad fértil deberán realizarse en el transcurso de los 10 primeros días luego del inicio de la menstruación.

- ❖ Los productos radiofarmacéuticos deben ser utilizados únicamente por personal competente. Todo tipo de exposición no justificada tanto del personal como de los pacientes debe de ser evitada.

6. Carcinogénesis, Mutagenicidad y Fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico o como esta droga podría afectar la fertilidad en machos o hembras.

7. Embarazo y Lactancia

Este producto no debe ser administrado a mujeres embarazadas o que amamantan a menos que el beneficio obtenido con el examen sea menor que el riesgo. La lactancia puede reanudarse dentro de 12 a 24 horas después de la administración del radiofármaco. Los exámenes que hayan de realizarse a mujeres en edad fértil deberán realizarse en el transcurso de los 10 primeros días luego del inicio de la menstruación.

8. Reacciones adversas

Se pueden presentar muy rara vez los siguientes signos y síntomas: fiebre, rubor de piel, náuseas, erupción cutánea, dolor de estómago y desvanecimiento.

PENTETATE: DTPA

1. Descripción

DTPA es el kit para la preparación de Tecnecio ^{99m}Tc -Pentetate para inyección. Son viales multidosis que contiene los ingredientes no pirógenicos, estériles y no radioactivos, para producir ^{99m}Tc -Pentetate para uso diagnóstico.

Cada vial de reacción de 10 ml contiene:

Pentetate cálcico trisódico	20.60 mg
Estaño mínimo (como cloruro estañoso dihidratado)	0.15 mg
Estaño máximo total (como cloruro estañoso dihidratado)	0.30 mg

2. Composición química:

- ❖ Na₅DTPA: 10 mg
- ❖ Cloruro estañoso dihidrato: 0.8 mg

3. Fórmulas de Manufactura

Volumen final (ml)	Na ₅ DTPA (g)	Cloruro estañoso dihidratado (mg)
100	1	80
250	2.5	200
500	5.	400

4. Preparación de un kit para un volumen final de 250 ml. Usar agua para inyección burbujeada con gas de nitrógeno.

Solución A: disuelva 200 mg de cloruro estañoso dihidrato usando 25 ml de 0.2 N HCl (o 0.4 ml de HCl concentrado ajustando el volumen a 25 ml) justo antes de adicional el volumen final de la solución.

- ❖ Disolver 2.5 g de DTPA en aproximadamente 10 ml de 3 N NaOH y agregar 150 ml de agua de inyección.
- ❖ Lentamente agregar la solución A con el DTPA solución en aproximadamente, y continuar burbujeando N₂ y agitar.
- ❖ Controlar el pH entre 4 – 5 usando 1 N NaOH ó 1 N HCl.
- ❖ Ajustar el pH final de 5 - 5.5 usando pH metro.
- ❖ Ajustar el volumen final hasta 250 ml.

- ❖ Filtrar la solución con un filtro estéril de 0.22 µm.
- ❖ Dispensar 1 ml por vial.

5. Condiciones de marcación

- ❖ Na₅DTPA: 2 mg/ml
- ❖ Cloruro estañoso dihidrato: 0.16 mg/ml
- ❖ pH: 5.0 - 7.5
- ❖ Pureza radioquímica: >95%
- ❖ Perteneciato (TcO₄⁻) + ^{99m}Tc reducido/hidrolizado: <5%

6. Controles de Calidad:

- ❖ *Pureza Radioquímica*: Cromatografía ascendente

Soporte	ITLC-SG o papel whatman número 1	ITLC-SG
Solvente	MEK/acetona	Solución Salina
Rf ^{99m} Tc-DTPA	0.0	0.9-1.0
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻	0.90-1.0	0.9-1.0
Rf ^{99m} Tc hidrolizado/reducido	0.0	0.0

Dosis de radiación absorbidas tras la administración DTPA (10)

Órgano	Dosis absorbidas (mGy/MBq)
Vejiga	0,065
Riñones	0,0044
Hígado	0,0013
Ovarios	0,0043
Testículos	0,0028

Dosis efectiva equivalente: 0,0063 mSv/MBq

7. Farmacología

Después de la administración intravenosa el ^{99m}Tc -Pentetate se distribuye rápidamente en el espacio intracelular, del cual es rápidamente aclarado por filtración glomerular. La unión del quelato con el parénquima renal es pequeña o nula. Un porcentaje variable del ^{99m}Tc -Pentetate se une a las proteínas plasmáticas; en un 3.7% luego de una única inyección y alrededor del 10% si se hace por infusión continua. Si bien el quelato da información útil acerca de la tasa de filtración glomerular, la tasa de aclaramiento es menor que la obtenida por el aclaramiento de inulina debido al porcentaje variable de unión a proteínas de este radiofármaco. Las imágenes de los riñones obtenidas en los primeros minutos luego de la administración de ^{99m}Tc -Pentetate representan el pool vascular en el riñón. Las imágenes subsecuentes de los riñones representan la radioactividad que está en la orina de ambos sistemas colectores y la pelvis renal.

Ingresa al cerebro por difusión pasiva pero cuando la barrera hematoencefálica se encuentra alterada su ingreso al cerebro se encuentra impedido. Tiende a acumularse en lesiones intracraneales con excesiva neovascularización. No se acumula en el plexo coroideo.

En el diagnóstico de enfermedades pulmonares, es inhalado como aerosol y se distribuye y acumula en las vías aéreas del paciente.

8. Usos

El ^{99m}Tc -Pentetate puede utilizarse para realizar imágenes renales para estimar la tasa de filtración glomerular.

Se utiliza en imágenes cerebrales para el diagnóstico de fístula craneales o hidrocefalia.

El ^{99m}Tc -Pentetate se utiliza con el sistema de radioaerosol UltraVent para la realización de imágenes de ventilación pulmonar. El sistema UltraVent permite la inhalación de las partículas del radiofármaco suspendidas en una corriente de oxígeno que pasa a través del sistema. Dichas

partículas se depositan en los pulmones y permiten la evaluación de la ventilación pulmonar

9. Dosis

Ventilación Pulmonar:

- ❖ Adultos: 20 mCi en 4 ml de suero fisiológico
- ❖ Niños: 1 mCi

Imágenes Renales:

- ❖ Adultos: 8 mCi
- ❖ Niños: 215. μ Ci/kg

Cisternografías:

- ❖ Adultos: 10 mCi
- ❖ Niños: 1 mCi

10. Precauciones

- ❖ El contenido del vial de reacción, debe utilizarse únicamente en la preparación de ^{99m}Tc -Pentetate y no para administrarse directamente al paciente.
- ❖ El contenido del kit es no radioactivo. Sin embargo al reconstituirlo con Pertecnetato ^{99m}Tc deberá mantenerse blindaje adecuado.
- ❖ Los componentes del kit son estériles y no pirogénicos. Es esencial seguir las instrucciones cuidadosamente y mantener procedimientos asépticos estrictos durante la preparación, pues ésta no contiene bacteriostáticos.
- ❖ Los fármacos radioactivos deben manejarse con cuidado y deberán tomarse las medidas de seguridad del caso para reducir al mínimo la exposición a la radiación por parte del personal clínico. También deberán tomarse las

precauciones para reducir al mínimo la exposición de los pacientes, conforme criterios correctos para el manejo del paciente.

- ❖ Las sustancias radiofarmáceuticas deben ser utilizadas solamente por personal capacitado por su adiestramiento y experiencia en el empleo y manejo de radionucleidos en condiciones de seguridad, y cuya experiencia y capacitación hayan sido aprobadas por las autoridades de su país.
- ❖ Las reacciones de marcaje involucradas en la preparación de ^{99m}Tc -Pentetate dependen del mantenimiento del ión estañoso en su estado reducido. Por lo tanto el Pertecnetato Tc^{99m} utilizado no debe contener oxidantes.
- ❖ Para minimizar la irradiación a la vejiga, los pacientes deberán de ser animados a tomar líquidos y miccionar con frecuencia inmediatamente después de terminado el procedimiento y por un período de 4.00 a 6.00 horas.
- ❖ La calidad de las imágenes puede ser afectada negativamente por insuficiencia renal. En el caso de imágenes intracraneales, reportes de la literatura indican que algunas lesiones pueden tomar varias horas para poder ser visualizadas y que cortos períodos de estudio aumentan la posibilidad de pérdida de ciertas imágenes diagnósticas.
- ❖ El ^{99m}Tc -Pentetate debe prepararse con anterioridad cuando va a ser utilizado para imágenes cerebrales y renales y en la estimación de la tasa de filtración glomerular. El ^{99m}Tc -Pentetate deberá utilizarse antes de pasada una hora de su formulación. La preparación no contiene agentes bacteriostáticos, por lo tanto deberá almacenarse entre 15.00 y 30.00°C.

- ❖ El uso de kits que ya han alcanzado su fecha de expira conduce a imágenes deficientes y a resultados de aclaramiento erróneos.
- ❖ Los viales están sellados bajo atmósfera de nitrógeno, el aire y el oxígeno son dañinos para los contenidos del vial.

11. Carcinogénesis, Mutagénesis y Fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico o como esta droga podría afectar la fertilidad en machos o hembras.

12. Embarazo y Lactancia

Categoría en el embarazo: C

No han sido conducidos estudios en animales con ^{99m}Tc -sulfuro coloidal. Además no se conoce si el Tc-99m puede causar daño fetal si se administra a una mujer en edad fértil o si afecta su capacidad reproductiva. El Tc-99m debe administrarse a una mujer embarazada solo si es estrictamente necesario.

Idealmente, los exámenes que implican el uso de radiofármacos, especialmente aquellos de naturaleza electiva, en mujeres en edad fértil, deberán ser realizados en los primeros diez días a partir del inicio de la menstruación.

Esta droga es excretada en la leche materna, por lo tanto en mujeres lactantes a quienes se les administra este radiofármaco deben suspender temporalmente la lactancia.

13. Reacciones Adversas

Reacciones alérgicas y pirogénicas al ^{99m}Tc -Pentetate han sido reportadas en la literatura.

MEBROFENIN

1. Descripción

Cada vial de reacción contiene una mezcla estéril, no pirogénica y no radioactiva de:

Mebrofenin	45.00 mg
Fluoruro de estaño dihidratado mínimo (SnF ₂ ·2H ₂ O)	0.54 mg
Estaño total máximo (como SnF ₂ ·2H ₂ O)	1.03 mg
Metilparabeno	5.20 mg
Propilparabeno	0.58 mg

2. Farmacología

El Mebrofenin es un derivado del ácido iminoacético (IDA), sin actividad farmacológica conocida a las dosis recomendadas.

Posterior a la administración intravenosa del radiofármaco en sujetos normales, el ^{99m}Tc-Mebrofenin es rápidamente aclarado de la circulación. En promedio después de 10 minutos de administrado únicamente un 17% resta en la circulación. La actividad inyectada es aclarada por el sistema hepatobiliar, con visualización del hígado a los 5 minutos, la máxima captación hepática se logra a los 11.00 minutos post-inyección.

El ducto hepatobiliar y la vesícula biliar se visualizan 10 a 15 minutos posterior a la inyección, la actividad intestinal se aprecia alrededor de 30 a 60 minutos después en sujetos con función hepatobiliar normal.

El porcentaje promedio del radiofármaco eliminado por orina durante las primeras tres horas es de 1% (0.4 a 2%).

Niveles elevados de bilirrubinas séricas aumentan la excreción renal del ^{99m}Tc-Mebrofenin. En dos estudios realizados a pacientes con niveles de bilirrubina de 9.8 mg/dl, el porcentaje promedio de la dosis excretada en la orina durante tres a veinticuatro fue de 14.9%.

3. Usos

Se utiliza como agente para imágenes hepatobiliares.

4. Dosis

- ❖ Adultos: 5 mCi
- ❖ Niños: 100 a 200 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$
- ❖ Dosis máximas en niños hasta 5 años: 1 mCi
- ❖ Dosis máximas en niños hasta 10 años: 1.6 mCi
- ❖ Dosis máximas en niños hasta 15 años: 2.7 mCi

5. Precauciones

- ❖ Falta o retardo en la visualización de las imágenes de la vesícula biliar puede ocurrir en el período inmediatamente post-prandial o luego de ayunos o alimentación parenteral prolongada.
- ❖ Obstrucciones biliares funcionales, pueden acompañar a la colecistitis crónica o la pancreatitis. Además en pacientes con enfermedad hepatocelular la visualización de la vesícula biliar también está retrasada. La hepatitis juvenil también está asociada a una visualización de la vesícula y del tránsito intestinal retardado.
- ❖ La administración de morfina o meperidina al disminuir el tránsito intestinal, a su vez pueden retardar la visualización de las imágenes.
- ❖ Los pacientes con sepsis pueden también presentar un retraso en el aclaramiento hepatobiliar.
- ❖ El contenido del kit es no radioactivo. Sin embargo al reconstituirlo con Pertechnetato $^{99\text{m}}\text{Tc}$ deberá mantenerse blindaje adecuado.
- ❖ Los componentes del kit son estériles y no pirogénicos. Es esencial seguir las instrucciones cuidadosamente y

mantener procedimientos asépticos estrictos durante la preparación, pues ésta no contiene bacteriostáticos.

- ❖ Los fármacos radioactivos deben manejarse con cuidado y deberán tomarse las medidas de seguridad del caso para reducir al mínimo la exposición de los pacientes, conforme criterios correctos para el manejo del paciente.
- ❖ Las sustancias radiofarmáceuticas deben ser utilizadas solamente por personal capacitado por su adiestramiento y experiencia en el empleo y manejo de radionucleidos en condiciones de seguridad, y cuya experiencia y capacitación hayan sido aprobadas por las autoridades de su país.
- ❖ Las reacciones de marcaje involucradas en la preparación de ^{99m}Tc -Pentetate dependen del mantenimiento del ión estañoso en su estado reducido. Por lo tanto el Pertecnetato ^{99m}Tc utilizado no debe contener oxidantes.
- ❖ El ^{99m}Tc -Mebrofenin no debe de utilizarse después de transcurridas 18.00 horas de su reconstitución

6. Carcinogénesis, Mutagénesis y Fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico o como esta droga podría afectar la fertilidad en machos o hembras.

7. Embarazo y Lactancia

Categoría en el embarazo: C

No han sido conducidos estudios en animales con ^{99m}Tc -sulfuro coloidal. Además no se conoce si el ^{99m}Tc puede causar daño fetal si se administra a una mujer en edad fértil o si afecta su capacidad reproductiva. El ^{99m}Tc debe administrarse a una mujer embarazada solo si es estrictamente necesario.

Idealmente, los exámenes que implican el uso de radiofármacos, especialmente aquellos de naturaleza electiva, en mujeres en edad fértil, deberán ser realizados en los primeros diez días a partir del inicio de la menstruación.

Esta droga es excretada en la leche materna, por lo tanto en mujeres lactantes a quienes se les administra este radiofármaco deben suspender temporalmente la lactancia.

8. Reacciones Adversas

Rash y urticaria han sido raramente reportados. Casos aislados de escalofríos y náuseas han sido observados con compuestos relacionados. Teóricamente existe la posibilidad de desarrollar reacciones alérgicas en pacientes que han recibido múltiples dosis.

Pirofosfato

1. Reactivos

- ❖ Pirofosfato sódico: $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$
- ❖ Cloruro estañoso dihidrato: $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$
- ❖ Ácido Clorhídrico: HCl (concentrado, 1N)
- ❖ Hidróxido de sodio: NaOH (1N)
- ❖ Agua de inyección
- ❖ Nitrógeno gas

2. Fórmulas de Manufactura

Volumen final (ml)	Pirofosfato de sodio (mg)	Cloruro estañoso dihidrato (mg)
100	800	80
150	1200	120

3. Preparación de un kit para un volumen final de 100 ml. Usar agua para inyección burbujeada con gas de nitrógeno

Solución A: disuelva 80 mg de cloruro estañoso dihidrato usando 0.4 ml de HCl concentrado y ajustar el volumen a 10 ml justo antes y adicionado al volumen final.

- ❖ Disolver 800 mg de pirofosfato de sodio en aproximadamente 80 ml de agua para inyección y agite bien burbujeando con nitrógeno gaseoso.
- ❖ Lentamente agregar solución A, continuando agitando y burbujeando con nitrógeno gaseoso.
- ❖ Ajustar el pH entre 6.3 a 6.5 con 1N NaOH o 1N HCl usando el pH metro.
- ❖ Ajustar el volumen final hasta 100 ml.
- ❖ Filtrar la solución con un filtro estéril de 0.22 µm.

4. Condiciones de marcación

- ❖ Pirofosfato sódico: 1.6 mg/ml
- ❖ Cloruro estañoso dihidrato: 0.16 mg/ml
- ❖ pH: 6-7
- ❖ Pureza radioquímica: >90%
- ❖ Perteneciato (TcO_4^-): <5%
- ❖ ^{99m}Tc reducido/hidrolizado: <5%

5. Controles de Calidad:

- ❖ *Pureza Radioquímica*: Cromatografía ascendente

Soporte	ITLC-SG o papel whatman número 1	ITLC-SG
Solvente	MEK/acetona	Solución Salina 136.00 g/L acetato sodio

Rf ^{99m}Tc -pirofosfato	0.0	0.9-1.0
Rf $^{99m}\text{TcCO}_4^-$	0.9-1.0	0.9-1.0
Rf ^{99m}Tc hidrolizado/reducido	0.0	0.0

❖ *Biodistribución*

No se ha realizado estudios biológicos, sin embargo la USP limita:

Órgano	1 h pos inyección
Fémur	-1%
Hígado	-5%
Riñón	-5%

INTERACCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS CON LOS OTROS
 MEDICAMENTOS (11)

- Imagen de corteza suprarrenal usando ^{131}I -iodometilnorcolesterol y ^{75}Se -seleniometilnorcolesterol
 - Diuréticos: Captación intensificada por la corteza suprarrenal
 - Anticonceptivos orales: Captación intensificada por la corteza suprarrenal
 - ACTH (exógeno): Captación intensificada por la corteza suprarrenal
 - Colestiramina: Captación intensificada por la corteza suprarrenal
 - Espironolactona: Captación intensificada por la corteza suprarrenal
 - Betabloqueantes: Captación reducida por la corteza suprarrenal

- Lndometacina: Captación reducida por la corteza suprarrenal
 - Glucocorticoides (exógenos): Captación reducida por la corteza suprarrenal
 - Espironolactona (terapia a largo plazo): Captación reducida por la corteza suprarrenal
- Imágen de médula suprarrenal usando ^{123}I ó ^{131}I -metaiodobencilgllanidina (MIBG)
 - Antihipertensivos - labetalol, reserpina, bloqueadores neuronales adrenérgicos Captación reducida del tumor
 - Antidepresivos - tricíclicos, maprotilina, trazodona: Captación reducida del tumor
 - Antipsicóticos- fenotiazinas, tioxantinas, butirofenonas: Captación reducida del tumor j
 - Simpatomiméticos, incluyendo preparados de venta libre que contienen fenilefedrina, pseudoefedrina y fenilpropanolarnina: Captación reducida del tumor
 - Antagonistas de calcio: Retención tumoral aumentada
 - Imagen ósea usando $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -difosfonato
 - Drogas que contienen aluminio: Captación ósea reducida, captación hepática y aumento de captación renal.
 - Cortisona: Captación reducida en lesiones óseas traumáticas.
 - Sales de hierro como el sulfato ferroso, hierro dextran: Actividad aumentada en riñones y en pool

sanguíneo, acumulación en sitios de inyección intramuscular, captación hepática difusa.

➤ Anfotericina, ciclofosfamida, gentamicina, vincristina, doxorubicina: Retención renal aumentada debido a nefrotoxicidad (cuando se realiza un centellograma dentro de la semana de iniciada la terapia).

➤ Drogas causantes de ginecomastia, por ejemplo, estilbestrol, espironolactona, fenotiacinas, cimetidina, anticonceptivos orales: Captación en mamas.

➤ Metotrexato: Captación hepática difusa debido a hepatotoxicidad.

➤ Nifedipina: Captación ósea reducida.

➤ Compuestos de difosfonato, por ej., etidronato, pamidronato: Captación ósea reducida.

- Imagen cerebral usando ^{99m}Tc -pertechnetato

➤ Compuestos de aluminio, sulfonamidas, radiofármacos que contienen iones estañosos: Actividad aumentada en pool sanguíneo y captación reducida en lesiones cerebrales.

➤ Corticosteroides: Captación reducida o nula en lesiones cerebrales

➤ Metotrexato intratecal: Captación aumentada en ventrículos cerebrales debido a la neurotoxicidad.

➤ Imagen de receptores cerebrales usando ^{123}I -iodobenzamida (IBZA)

➤ Calcioantagonistas, por ej. flunaricina, cinnaricina: Fijación disminuida al receptor

- Imagen gastrointestinal usando ^{99m}Tc -pertechnetato

- Drogas que contienen aluminio: Excreción retardada de pertecneciato del estómago
 - Propantelina, atropina, analgésicos narcóticos: Vaciado gástrico retardado
 - Metoclopramida: Tiempo de vaciado gástrico reducido
 - Laxantes: Captación localizada en abdomen, centellograma falso positivo para el divertículo de Meckel
 - Sulfonamidas, radiofármacos que contienen ion estañoso: Captación reducida en el divertículo de Meckel
- Imagen de corazón usando ^{201}Tl -cloruro de talio
 - Betabloqueantes y nitratos: Menor número y tamaño de los defectos de perfusión inducidos por el esfuerzo u otras pruebas
 - Vasopresina: Defectos de perfusión en ausencia de enfermedad coronaria
 - Doxorubicina: Captación miocárdica reducida debido a cardiotoxicidad.
 - Imagen de corazón con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pirofosfato
 - Drogas que contienen aluminio: Captación reducida en miocardio, captación intensificada en hígado y bazo
 - Difosfonatos, por ej. Etidronato: Captación reducida en miocardio infartado, captación presente en miocardio normal
 - Doxorubicina: Captación difusa en miocardio debido a cardiotoxicidad

- Drogas causantes de ginecomastia, por ej. estilboestrol, fenotiacinas, Cimetidina: Captación en mamas
- Drogas citotóxicas, por ej. ciclofosfamida, vincristina y doxorubicina: Captación renal intensificada cuando se realiza un centellograma dentro de la primera semana.
- Imagen de corazón usando ^{111}In antimiosina
 - Combinación de quimioterapia incluyendo doxorubicina: Captación miocárdica intensificada y captación renal reducida.
- Imagen de pool sanguíneo cardíaco usando glóbulos rojos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$
 - Betabloqueantes, nitratos y calcioantagonistas: Ventriculograma de ejercicio normal ante la presencia de enfermedad coronaria significativa, pero puede usarse para evaluar la respuesta a la terapia con estas drogas
 - Digoxina, hidralacina, metildopa, nifedipina, quinidina, prazosina, agentes yodados de contraste: Eficacia de marcado deficiente, presencia de pertechnetato libre.
- Imagen hepatobiliar usando ácidos iminodiacéticos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$
 - Eritromicina: Captación hepática aumentada debido a hepatotoxicidad
 - Analgésicos narcótico: Tiempo de tránsito prolongado del hígado al duodeno

- Barbitúricos, colestistoquinina y análogos, por ej. Ceruletida, drogas colinérgicas, por ej. Betanecol: Excreción biliar incrementada
 - Nutrición parenteral total: Captación vesicular disminuida
 - Ácido nicotínico (dosis alta crónica): Captación vesicular disminuida o ausente
 - Quimioterapia por infusión arterial hepática: Ausencia de visualización de la vesícula
- Imagen de infección / inflamación usando leucocitos marcados
 - Antibiótico: Pueden causar captación reducida de los leucocitos
 - Esteroides: Pueden causar captación reducida de los leucocitos
- Imagen de riñón usando ^{99m}Tc -ácido dimercaptosuccínico (DMSA)
 - Cloruro de amonio, bicarbonato de sodio: Captación renal reducida, captación hepática aumentada
 - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: Captación renal reducida en la estenosis de la arteria renal
- Imagen de riñón usando ^{99m}Tc -ácido dietilen-triamino-pentacético (DTPA)
 - Drogas que contienen aluminio: Resultado anormal de tasa de filtrado glomerular (GFR)

- Drogas nefrotóxicas, por ej. aminoglicósidos, sulfonamidas y ciclosporina: GFR reducido
- Infusión de dipiridamol : GFR reducido
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: GFR reducido

- Imagen de hígado / bazo usando ^{99m}Tc -azufre coloidal
 - Compuestos de aluminio, sales de magnesio: Floculación de coloides, depósito en pulmón
 - Agentes anestésicos, por ej. Halotano: Desviación de actividad del hígado al bazo
 - Estrógenos y andrógenos: Captación anormal debido a la toxicidad de la droga
 - Metotrexato, citosina arabinosa y nitrosoureas: Captación hepática irregular, desviación de actividad a la médula ósea y el bazo

- Imagen de receptores de somatostatina usando ^{111}In -pentetreótide
 - Análogos de la somatostatina, por ej. Octreótide: Captación esplénica, hepática y renal reducidas. Mejor detección de metástasis hepáticas.

- Imagen de tiroides usando ^{99m}Tc pertecneciato, ^{123}I y ^{131}I -ioduro de sodio

- Drogas antitiroideas, por ej., propiltiouracilo: Captación reducida en tiroides.

- Compuestos que contienen yodo, por ej. yoduros, solución de Lugol, preparados vitamínicos, ungüentos de yodo, antitusivos, amiodarona, medios de contraste yodados: Captación reducida en tiroides

- Suplementos tiroideo: Captación reducida en tiroides
- Meprobamato, fenilbutazona, sulfonamidas, corticosteroides, ACTH, sulfonilureas, perclorato, antihistamínicos: Captación reducida en tiroides

Tabla #4. Radiofármacos de uso hospitalario.

RADIOFÁRMACOS	USO	MARCACIÓN	ESTABILIDAD DEL PRODUCTO MARCADO	CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO MARCADO	ADVERTENCIAS
Macroagregados de albúmina humana	Estudios pulmonares	Agregar la actividad requerida en 2ml de solución fisiológica . Agitar 1 minuto. Uniformar tamaños de partículas pasándolos a una jeringa estéril con aguja de 0.50x16mm. Actividad máxima 20 mCi	30 minutos	Volumen final: 2ml Actividad/dosis: 5-10mCi N° de dosis/frasco: 2-3 (paciente adultos)	Todas las operaciones se deben realizar en forma aséptica y sin ingreso de aire.
Gluconato	Estudios renales	Agregar la actividad requerida en un volumen no mayor a 5 ml. Agitar 1 minuto. Actividad máxima 20mCi	Inyectar en forma inmediata	Volumen final:5ml Actividad/dosis: 10mCi N° dosis/frasco: 2	Idem al anterior. No usar en el caso en que la solución aparezca coloreada o tenga partículas en suspensión

DMSA	Estudios renales	Agregar la actividad en un volumen aproximado de 2ml. Agitar 1 minuto, incubar 30 minutos a T ambiente. Actividad máxima 20 mCi	3 horas. No debe estar en presencia de luz.	Volumen final: 2 ml. Actividad/dosis: 5-10 mCi N° dosis/frasco: 1-3	
DTPA	Estudios cerebrales, renales, pulmonares	Agregar la actividad de ^{99m} Tc en un volumen no mayor de 7 mCi Agitar 1 minuto.	6 horas	Volumen final: 7ml. Actividad/dosis: <ul style="list-style-type: none"> • para flujo renal y radiorrenograma: 8-10 mCi • para estudios estáticos: 3-5 mCi • pulmonares: 40mCi • cerebrales: 15mCi N° dosis/frasco: 2	No debe ingresar oxígeno. Todas las operaciones deben realizarse en forma aséptica. No utilizar si la solución es coloreada o con partículas
Pirofosfato	1- Estudios óseo e infarto de miocardio.	1- Agregar la actividad en 2-3 ml de solución fisiológica.	30 minutos	V. final: 2-3 ml Actividad/dosis: 30mCi N° dosis/frasco: 4	No debe ingresar oxígeno. Todas las operaciones deben

	2- Estudios circulatorios o pool sanguíneo	2- Técnica " <i>in vivo</i> " a) Agregar al frasco 2ml de solución fisiológica. Agitar. Inyectar inmediatamente. b) A los 20 minutos, inyectar la actividad de Tc en 1-1,5 ml	Iniciar el estudio después de inyectar	V. final: 2-3 ml Actividad/dosis: 25mCi N° dosis/frasco: 2	realizarse en forma aséptica. No utilizar si la solución es coloreada o con partículas
Sulfuro de antimonio	Estudios hepatoesplénicos y linfografías	a) A 5ml de coloide se le agrega la actividad requerida en un volumen de 2,5 ml. Actividad máxima 40mCi b) Se coloca a baño maría durante 30 minutos. c) Se deja enfriar y se le agrega 1ml de solución de acetato de sodio 10% (ampolla). Respetar la relación 2:1 entre volumen de coloide y ^{99m} Tc	4 horas	Volumen final: 8,5 ml (máximo) Actividad/dosis: 5 -10 mCi N° dosis/frasco: ≈ 8 dosis Para linfografías: 300 -500 uCi en 0,3 a 0,5 ml	No ingresar oxígeno. No utilizar si aparecen partículas en suspensión.

Fitato	Estudios hepáticos	Agregar la actividad de Tc en un volumen no mayor de 5ml. Actividad máxima: 20 mCi Agitar 1 minuto.	4 horas	Volumen final: menor o igual 5ml Actividad/dosis: 5 mCi N° dosis/frasco: 2	No ingresar oxígeno. No utilizar si aparecen partículas en suspensión. El fitato debe ser incoloro
MDP	Estudios óseos	Agregar la actividad en un volumen de 3-4 ml de solución fisiológica. Actividad máxima 150 mCi. Agitar 1 minuto.	6 horas	Volumen final: 3-4 ml Actividad/dosis: 30mCi N° dosis/frasco: 4	- No usar si el producto aparece coloreado - No ingresar oxígeno Realizar todas la operaciones en forma aséptica.

<p>HDP hidroxi-etildifosfonato</p>	<p>Estudios óseos</p>	<p>Agregar la actividad en un volumen de 3-4 ml de solución fisiológica. Agitar 1 minuto. Actividad máxima: monodosis 100mCi - multidoses :400mCi</p>	<p>6 horas</p>	<p>Vol. Final: 3-4 ml Actividad/dosis: 30mCi N° dosis/frasco: monodosis 3; multidoses 12-15</p>	<p>- No usar si el producto aparece coloreado - No ingresar oxígeno - Realizar todas las operaciones en forma aséptica. El tiempo de fijación al hueso es menor que con MDP y la relación <u>Hueso tumoral</u> hueso normal es > que con MDP</p>
<p>MIBI Sestamibi</p>	<p>Perfusión miocárdica. Viabilidad tumoral.</p>	<p>Agregar la actividad en un volumen de 3 ml de solución fisiológica. Agitar 1 minuto y calentar a baño María 20 minutos T°C 100 o en microondas según la potencia para lograr un calentamiento equivalente. Actividad máxima: si es monodosis o multidoses variará de 150 mCi a 800mCi</p>	<p>6 horas</p>	<p>Volumen final: 3 ml Actividad/dosis: 1° etapa: 5mCi 2° etapa: 10mCi Gatillado: 1° etapa: 10mCi 2° etapa: 25 mCi</p>	<p>- No usar si el producto aparece coloreado o turbio - No ingresar oxígeno - Realizar todas las operaciones en forma aséptica.</p>

<p>ECD Etilcisteina</p>	<p>Perfusión cerebral</p>	<p>Agregar la actividad de ^{99m}Tc en un medio buffer de pH superior a 6. Reconstituir el liofilizado con 3 ml de sc. Fisiológica e inmediatamente mezclar 1 ml de esta solución con el ^{99m}Tc. Incubar 15 minutos a T ambiente, protegido de la luz. Actividad máxima 60 mCi.</p>	<p>18 horas</p>	<p>Vol. Final: 5ml. Actividad/dosis: 30 mCi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No usar si el producto aparece coloreado o turbio - No ingresar oxígeno - Realizar todas la operaciones en forma aséptica.
<p>HIDA Derivados del iminodiacético</p>	<p>Centellogra-fías de vías biliares</p>	<p>Agregar la actividad ^{99m}Tc en un volumen de 3-5 ml. Disolver sin agitar para no formar espuma. Reposar 10 minutos a T ambiene. Actividad máxima: 100mCi</p>	<p>6 horas</p>	<p>Volumen final: 5 ml Actividad/dosis: 5- 10 mCi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No usar si el producto aparece coloreado o turbio - No ingresar oxígeno - Realizar todas la operaciones en forma aséptica.

<p>MAG 3 Mercaptoacetil triglicina</p>	<p>Función renal</p>	<p>Agregar 2-4 ml de ^{99m}Tc. Agitar. Según el productor se agrega o no 2 ml de aire esteril. Se incuba 15 minutos en baño María a ebullición. Actividad máxima 20 mCi</p>	<p>4-6 horas</p>	<p>Vol. Final: 1-5 ml Actividad/dosis: según tipo de estudio 1-15 mCi</p>	<p>- No usar si el producto aparece coloreado o turbio - No ingresar oxígeno - Realizar todas la operaciones en forma aséptica. El aire se inyecta después que el ^{99m}Tc y a través de un filtro de 0,22 um de poro</p>
--	--------------------------	---	------------------	---	---

*Experiencia práctica de la Dra. Rabiller

Tabla #5. Resumen de biodistribución en animales para radiofármacos de ^{99m}Tc

Radiofármaco	Modelo	Tiempo de biodistribución	Administración	Límites de aceptación
Seroalbúmina humana	Ratón	30.00 minutos	Intravenosa	%D.I sangre >30.00 %D.I Hígado <15.00 %D.I estómago <1.00
Azufre Coloidal	Rata	30.00 minutos	Intravenosa	%D.I Hígado >80.00 %D.I pulmón <5.00
Sn-Coloidal	Ratón			
Fitato	Ratón			
Sulfuro de antimonio	Ratón	20.00 minutos	Intravenosa	%D.I Hígado+bazo >70.00 %D.I pulmón <5.00
Macroagregados de Seroalbúmina humana	Ratón/Rata	5.00-10.00 minutos	Intravenosa	%D.I Pulmón>80.00 %D.I hígado <5.00
Microesferas de albúmina humana	Rata	10.00-30.00 minutos		
DTPA Gluconato/Glucoheptonato	Ratón	60.00 minutos	Intravenosa	%D.I sist.urinario >90.00 ó si se encuentra entre 80.00-90.00 relación act/g de riñón/hígado >4.00 %D.I sistema urinario >70.00 y relación act/g de riñón/hígado >4.00
DMSA	Rata	60.00 minutos	Intravenosa	%D.I riñón >40.00 y relación act/g riñón/ hígado+bazo >4.00

L,L EC MAG-3	Ratón	30.00 minutos	Intravenosa	%D.I Riñón>80.00 %D.I hígado <5.00
Pirofosfato MDP HMDP	Rata/Ratón	60.00 minutos	Intravenosa	%D.I fémur>1.00 %D.I hígado <5.00 %D.I riñón <5.00
DISIDA Mebrofenin	Ratón	30.00 minutos	Intravenosa	%D.I ves.biliar+sist.intestinal >50.00 %D.I hígado <5.00 %D.I ves.biliar + sist. intetsinal >65.00 %D.I hígado <10.00
MIBI	Ratón	30.00 minutos	Intravenosa	Relación de %D.I/g de corazón/sangre >10.00 Relación de %D.I/g corazón/pulmón >7.00 Relación de %D.I/g de corazón/músculo >5.00

Marcaciones Celulares

En 1940, Hahn y Havesy midieron el volumen sanguíneo de un conejo marcando sus eritrocitos con ^{32}P y a partir de ese momento han sido innumerables las técnicas de marcaje de células sanguíneas con isótopos radiactivos. Los primeros marcajes se realizaban in vivo de una manera inespecífica inyectando el trazador ^{32}P , para el estudio de la cinética de las células sanguíneas pero era un marcado al azar, pues el trazador se une a las membranas tanto de hematíes como de leucocitos y plaquetas. Además, el ^{32}P es un emisor β con los problemas de detección que este tipo de emisor ocasiona, por lo que se buscó un emisor γ , que además fuese selectivo para los distintos componentes sanguíneos.

El problema de marcaje selectivo se puede enfocar desde dos puntos de vista distintos: uno el marcaje de concentrados de células, para lo que se separan los distintos tipos de células sanguíneas, y el otro la utilización de distintos radionucleídos para realizar el marcaje de las diferentes células.

Para obtener un buen rendimiento en el marcaje de celular es imprescindible disponer de un concentrado puro de hematíes, leucocitos o plaquetas, sin contaminación de otras células, para lo que se aplican las técnicas hematológicas de separación de componentes sanguíneos, que corresponde en cada caso. Toda la manipulación se ha de realizar en una cabina de flujo laminar estéril (idealmente), puesto que los elementos sanguíneos una vez marcados son reinyectados al paciente.

En conjunto el marcaje de los componentes sanguíneos consta de dos procesos diferente:

1. Obtención del concentrado celular, a partir de la extracción de un volumen determinado de sangre del paciente y posterior manipulación de ésta para tener el concentrado de hematíes, leucocitos o plaquetas.

2. El marcaje de esos concentrados con el radionucleído correspondiente, según el estudio que se quiera realizar.

Varios agentes han sido utilizados marcando de manera eficiente los glóbulos rojos. Han sido utilizados el ^{113m}In transferrina, ^{131}I y ^{99m}Tc marcando albúmina sérica humana, y ^{51}Cr marcando los glóbulos rojos.

Las propiedades físicas inadecuadas para las cámaras, la baja eficiencia de marcación, y la difusión fuera del espacio intravascular han sido el motivo de descarte, en favor de la marcación de los glóbulos rojos con ^{99m}Tc , en la actualidad el agente de elección para las imágenes del pool sanguíneo.

Las células sanguíneas marcadas con ^{99m}Tc han progresado a través de diversas fases de desarrollo. En el caso de los glóbulos rojos marcados, la ciencia parece haber madurado lo suficiente, aunque mejoras menores en los procedimientos, sin duda, se siguen haciendo.

Durante los últimos 3 a 5 años, ha habido un resurgimiento de interés en la marcación de los leucocitos y las plaquetas con ^{99m}Tc . Como resultado de estos esfuerzos, las técnicas de estos tipos de células parecen estar desarrollando lentamente, después de haber llegado de su infancia. Nuevas técnicas que ofrecen la promesa de combinar la simplicidad y conveniencia con confiabilidad y reproducibilidad de datos se ponen de relieve.

Los recientes esfuerzos en la marcación de células con ^{99m}Tc , utilizando el anticuerpo monoclonal, tienen la mayor promesa para la marcación de leucocitos y plaquetas *in vivo*, y, por lo tanto, superar el mayor inconveniente de las técnicas actuales, es decir, la separación de células y la manipulación antes de la marcación. (12)

Las imágenes del pool sanguíneo, han sido de mucho interés para los investigadores durante el desarrollo de la medicina nuclear. Un agente intravascular es necesario porque Tc-pertecnetato y los otros radiofármacos fácilmente abandonan el espacio intravascular.

Marcación de Glóbulos Rojos (GR)

La marcación de los GR involucra una técnica relativamente sencilla de llevar a cabo ya que los mismos son el componente celular mayoritario de la sangre, son fáciles de separar en caso de marcaciones *in vitro* y en comparación con otras células su marcación es facilitada por la presencia de mecanismos de transporte y sitios de unión a metales. (13,14)

De esta forma, la técnica de marcación de GR utilizada para estos estudios presenta 3 variantes: *in vivo*, *in vitro* e *in vivo/in vitro*. (13, 15, 16, 17, 18, 19, 20)

A pesar de que en diferentes estudios, en los que se compararon estas variantes, se obtuvieron resultados de eficiencia biológica de marcación (EBM) mayores en el caso de las técnicas *in vitro* e *in vitro / in vivo*. (13, 15, 16, 17), en un estudio realizado por Collia, N. (21), se obtuvo valores de EBM para el método *in vivo* similares a los reportados para los otros métodos.

El mecanismo propuesto para la marcación de GR con ^{99m}Tc consiste en la reducción del tecnecio, por parte de un agente reductor que se encuentra previamente dentro del GR, y luego este se une a la cadena β de la globina en un 80% y al grupo hemo en un 20%.

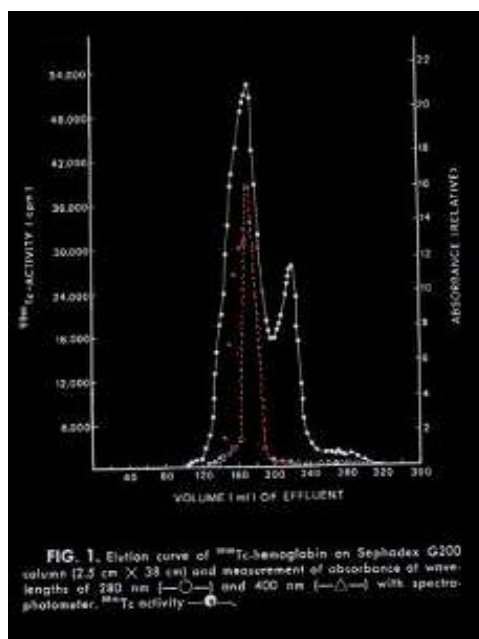
El mecanismo preferente y sitio de unión del ión ^{99m}Tc a la hemoglobina, ha sido determinado por la separación de ^{99m}Tc -hemoglobina del ^{99m}Tc -Citrato y del ión ^{99m}Tc -pertechnetato con una columna de Sephadex G25. Esta fracción purificada fue analizada por una mezcla de HCl/acetona, para determinar la distribución de la actividad del ^{99m}Tc con el grupo hemo y globina. Como se mencionó, la mayoría de la actividad del ^{99m}Tc está asociada con la fracción globina (22).

La marcación de los glóbulos rojos con ^{99m}Tc proporciona un adecuado agente intravascular. La vida media biológica de los glóbulos rojos marcados es de aproximadamente 30 horas. El 25% de la actividad inyectada es eliminada por orina durante las primeras 24 horas. El uso de ^{99m}Tc -GR permite la obtención de imágenes de pool sanguíneo, detectar sangramientos activos y realizar estudios de ventriculografía isotópica gatillada o de primer paso. Los ^{99m}Tc -GR

dañados por efecto de la temperatura permiten obtener imágenes cintigráficas del bazo, debido a la función de secuestro celular de este órgano lo que permite el diagnóstico de bazo supernumerario.

Una alta eficiencia de marcación, se logra por el tratamiento consecutivo de los glóbulos rojos con iones de estaño (Sn^{2+}) y pertecnetato (TcO_4^-). El tecnecio se une a la cadena beta (β) de la molécula de hemoglobina, como se mencionó anteriormente (Ver figura #1). La integridad de las células se mantiene y la marcación es estable tanto *in vivo* como *in vitro*. (23, 24)

Fig. 1. Curva de elución del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hemoglobina en una columna de Sephadex G200,



La marcación de glóbulos rojos *in vitro* por otros métodos los cuales no utilizan agente reductor suelen tener poco éxito, principalmente porque el ión pertecnetato libre tiende a ubicarse tanto dentro como fuera del eritrocito. Los primeros resultados confiables, fueron obtenidos con métodos usando pretratamiento con ión estaño como agente reductor. Desde que los rendimientos de marcación fueron sólo del 50%-60%, fue necesario separar el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sin unir (libre) antes de inyectar. Los rendimientos fueron mejorando

luego a partir de entonces por métodos en desarrollo en los cuales la cantidad de ión estaño fue decreciendo. Las preparaciones clínicas de estas preparaciones fueron limitadas porque requerían lavados considerables y la necesidad de contar con soluciones frescas justo antes de su uso.

Todos estos métodos requieren usar una técnica de pretratamiento que involucra incubación de cada muestra de sangre entera o de los glóbulos rojos previamente separados, con un agente reductor que contenga Sn^{2+} antes de la marcación con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato.

El Sn-glucoheptanato, Sn-citrato y Sn-pirofosfato fueron usados para tratar sangre entera; solución de SnCl_2 , Sn^{2+} producido por electrólisis y Sn-glucoheptanato fueron usados para el pretratamiento de glóbulos rojos separados.

El pretratamiento con microgramos (μg) de Sn^{2+} , como fue propuesto por Smith and Richards y posteriormente confirmado por Gutkowsky y col., hizo posible el desarrollo de procedimientos simples, reproducibles y con altos rendimientos de marcación.

Sin embargo, la capacidad reductora de estas pequeñas cantidades de Sn^{2+} pueden no ser suficientes para las cantidades de ^{99}Tc carrier presentes en algunos eluidos de generadores. En estos casos la eficiencia de marcación de los glóbulos rojos podría decrecer. Se demostró experimentalmente^{23,25}, que una eficiencia de marcación del 95%-98% puede ser obtenida por el uso de una agente reductor que contenga alrededor de 1 μg de Sn^{2+} con soluciones de pertechnetato conteniendo arriba de 10^{14} átomos de Tc. Se debería de tomar en cuenta que parte del Sn^{2+} puede ser perdido durante la liofilización. A fin de no exceder la cantidad reductora del Sn^{2+} disponible, los tiempos de elución del generador deben de ser controlados.

Preparación del kit para la marcación in vitro

El kit liofilizado para uso clínico rutinario fue introducido por Brookhaven National Laboratories (BNL) y Soreq Nuclear Research Center. (25) Ambos procedimientos proporcionan marcaciones estables con alta eficiencia, en un

sistema estéril cerrado por medio de métodos simples, en corto tiempo y un pequeño número de pasos mecánicos.

El kit BNL es una formulación de citrato de estaño ($1 \mu\text{g Sn}^{2+}$) con heparina como anticoagulante. Rendimientos consistentes de un 97% fueron reportados por pretratamiento de 3 – 6 ml de sangre entera. El radionucleido es agregado hasta el final del procedimiento. El lapso de tiempo entre las eluciones del generador fueron controlados para evitar el problema de exceso de átomos de Tc en el eluido.

El kit Soreq es una formulación de glucoheptanato de estaño con citrato de sodio como anticoagulante. Por medio de una incubación exitosa previo a la separación de eritrocitos (de 10 ml de sangre) con el agente reductor y con la solución de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato, sin ningún lavado, fueron obtenidos altos rendimientos de marcación (95%-98%). La marcación es ligeramente sensible al efecto del carrier de Tc y el efecto indeseable de otros oxidante que pueden estar presentes en los eluidos del generador.

Los glóbulos rojos marcados *in vitro* tienen rendimiento de marcación superior al 90% como se mencionó anteriormente. Debido a su alta eficiencia de marcación, se minimiza la posibilidad de estudios falsos positivos o no concluyentes por presencia de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato libre. Sin embargo este método requiere manipulaciones múltiples de los glóbulos rojos en un ambiente estéril, lo cual consume tiempo y tiene el riesgo potencial de contaminación. Por lo tanto requiere que la preparación se realice en una campana de flujo laminar que, como su nombre lo indica crea un flujo de aire laminar, de forma vertical y siempre de arriba hacia abajo, evitando así la contaminación de la preparación por la presencia de bacterias y/o partículas en suspensión.

En la marcación de glóbulos rojos *in vitro* los agentes críticos en éste protocolo son:

- A. La solución acidificada de cloruro estannoso, la cual es fácilmente preparada y estable por varios meses.
- B. La dilución del Etilendiaminotetraacético (EDTA).

Marcación in vivo

La posibilidad que los glóbulos rojos fueron marcados sin darse cuenta *in vivo*, fue planteada por reportes en la alteración de la distribución de ^{99m}Tc pertecnetato en ratas y en humanos, seguidos de la administración de ión estaño o ^{99m}Tc (Sn) pirofosfato.

Se determinó el tiempo óptimo entre la inyección de pirofosfato de estaño y el ^{99m}Tc pertecnetato experimentalmente (16), y se encontró que a los 30 minutos se da el máximo de marcación de los glóbulos rojos. Los investigadores señalan que la concentración óptima de ión estaño para una máxima marcación de glóbulos rojos, se obtiene con 10-30 μg de Sn^{2+}/kg de peso corporal.

Comparando las preparaciones de ión estaño, por ejemplo Sn-pirofosfato, Sn-difosfonato y Sn-citrato, muestra una diferencia no significativa en la eficiencia de marcación de RBC usando cualquiera de estas preparaciones; la eficiencia de marcación se ve influenciada por la cantidad de ión estaño inyectada, la cual tiene que ser al menos 10 μg Sn^{2+}/kg a fin de asegurar buena actividad intravascular.

Se encontró que cuando se realizó el estudio 30 minutos – 2 horas después de la inyección de $^{99m}\text{TcO}_4^-$, con células marcadas *in vivo*, el 90% de la actividad permaneció en el pool sanguíneo, del cual al menos el 95% estaba unido a glóbulos rojos. Una pequeña mayor actividad en el pool sanguíneo fue demostrada en animales que recibieron ^{99m}Tc RBCs *in vitro*, que los animales que fueron sometidos a una marcación *in vivo*, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En ratas se observó que la vida media de las células marcadas *in vivo*, no varió significativamente a las marcadas *in vitro*.

A pesar de que ha sido difundida la marcación de glóbulos rojos *in vivo*, especialmente para estudios cardiacos, fue reportada una variable en la eficiencia de marcación y en la actividad urinaria. Es posible que la calidad de la imagen pueda ser deteriorada porque el ^{99m}Tc pertecnetato es captado por

tiroides y mucosa gástrica. Se intentó hacer algo para entender el origen de esta actividad extravascular y subsecuentemente reducirla.

Esta alta radiactividad extravascular fue observada en ambos (ratas y humanos) luego de la inyección en bolo de pertechnetato. Una de las explicaciones de este efecto indeseable podría ser que la cantidad de tecnecio inyectada excede la capacidad de unión de los Sn-RCBs, permitiendo la captación del exceso por la tiroides y la mucosa gástrica.

La calidad de las imágenes cardíacas se ha mejorado mediante la inyección de TcO_4^- lentamente, de esta manera se incrementa la cantidad de Sn-RBCs que entran en contacto inicialmente con el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertechnetato. Mejora de la calidad de la imagen se ve cuando 1 - 2 ml de sangre, se retira durante unos 30 segundos en la jeringa que contiene el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertechnetato y, a continuación, son reinyectados lentamente junto con el pertechnetato. La misma mejora también se percibe cuando el contenido de estaño del kit de pirofosfato utilizado para el pretratamiento de glóbulos rojos, se incrementa de 0,6 a 1,1 mg Sn^{2+} .

Los glóbulos rojos marcados *in vivo* tienen rendimiento de marcación variable entre 60 % - 80%. En su rango inferior de eficiencia, puede ser adecuado para una ventriculografía isotópica o para diagnosticar hemangiomas hepáticos; pero no para localización de hemorragias gastrointestinal.

La dosis recomendada es de 15 - 20 mCi, administrado por vía intravenosa. Es recomendable analizar la pureza radioquímica del radiofármaco, antes de inyectarlo.

Marcación in vivo / in vitro

Es natural en el curso de los acontecimientos que la eficiencia de marcación del método *in vitro* y la conveniencia del método *in vivo* deberían de combinarse. Callahan y col.(17) informaron de una modificación del método *in vivo / in vitro* para la marcación de eritrocitos.

El método propone que veinte minutos después de la inyección de Sn-PYP, se retiran 3 ml de sangre, que son incubados con ^{99m}Tc pertechnetato, y reinyectados después de 10 minutos. La eficiencia de marcación de este método ha demostrado acercarse al 95%, y sólo el 5% de la actividad se inyecta como pertechnetato libre, el cual está disponible para la distribución extravascular. Este método parece combinar la eficacia superior de la marcación *in vitro* con la conveniencia del método de marcación *in vivo*.

En el marco de la optimización del método *in vivo / in vitro*, se comprobó que el uso de ácido-citrato-dextrosa (ACD) como un anticoagulante para la extracción de sangre que contiene el Sn-RBCs, proporciona más eficiente de marcación que el uso de heparina. (26)

La disminución de la eficiencia de marcación obtenidos cuando se utiliza heparina, puede explicarse por la formación del complejo ^{99m}Tc -heparina en la presencia de Sn^{2+} . El complejo de ^{99m}Tc -heparina sufre el aclaramiento renal y aumenta la actividad de la vejiga urinaria.

El portador Tecnecio-99 que figura en los eluidos de los generadores con tiempo prolongado de crecimiento, parece influir en la eficacia *in vivo* de la marcación de RBC. Porter y col. (26) cuantificaron tal efecto en los casos de marcación *in vivo / in vitro*. Se informó de una disminución de alrededor del 24% en la eficacia vinculante de Tc-RBC cuando la marcación se realiza con pertechnetato de un generador con un tiempo de crecimiento de aproximadamente 96 horas, en comparación con el eluido de un generador de con un tiempo de 3 horas de crecimiento.

Comparación de los métodos

La marcación de glóbulos rojos *in vitro* es probablemente el agente de elección para las imágenes del pool sanguíneo debido a que la distribución extravascular de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ se minimiza. Sin embargo, incluso con la simplificación de las técnicas de marcación disponibles en estos momentos, el método no ha adquirido un uso generalizado. La mayoría de los estudios

realizados hoy en día utilizan el método de marcación *in vivo* y, más recientemente, el método *in vivo / in vitro*. Para las imágenes de las anomalías vasculares el método de marcación *in vitro* o *in vivo / in vitro* se recomienda, con el fin de evitar en gran parte la actividad extravascular.

Es interesante resumir las similitudes entre el método de marcación de RBC con ^{99m}Tc pertecnetato *in vitro* e *in vivo*:

- Ambos métodos utilizan para el pretratamiento de las células Sn^{2+} .
- Las cantidades de iones de estaño que proporcionan una óptima marcación son casi la misma: $1\mu\text{g Sn}^{2+}$ para la marcación *in vitro* de alrededor de 6 ml de sangre y de 0.7-2.1 $\mu\text{g Sn}^{2+}$ para la marcación *in vivo* de la sangre circulante (alrededor de 5 l).
- Los ligandos utilizados para el pretratamiento con Sn son los mismos para ambos métodos, y en ambos casos no influye en la eficiencia de marcación; los resultados son solamente en función de la cantidad de Sn^{2+} .
- El carrier de Tc presente en el ^{99m}Tc pertecnetato, así como el tratamiento anticoagulante utilizada para la extracción de muestras de sangre pueden interferir con la eficiencia de marcación.

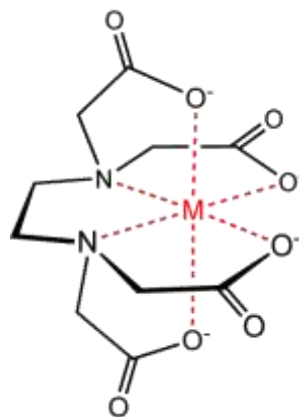
El ácido cítrico dextrosa (ACD) debido a las características de su pH, es el anticoagulante de elección para asegurar una buena conservación de los eritrocitos. La mezcla esta constituida por:

Ácido Cítrico Monohidrato	8g
Citrato Disódico Dihidrato	22 g
Dextrosa	25 g
Agua Destilada, csp	1 000 mL

Se emplea en la proporción 1:4 (1 volumen de solución de ACD y 4 volúmenes de sangre).

El ácido etilendiaminotetraacético o EDTA, es una sustancia utilizada como agente quelante que puede crear complejos con un metal que tenga una estructura de coordinación octaédrica (ver figura #2). Coordina a metales pesados de forma reversible por cuatro posiciones acetato y dos amino, lo que lo convierte en un ligando hexadentado, y el más importante de los ligandos quelatos. El uso de EDTA conserva alto rendimiento de marcación en la presencia concentraciones de estaño en exceso.

Figura #2. Ácido etilendiaminotetraacético



La marcación de glóbulos rojos (RBC) con ^{99m}Tc se ha convertido en el radiofármaco de elección de las centellografías del pool sanguíneo, en gran parte por el conveniente procedimiento de marcación *in vivo* dado por Pavel y Zimmer(16); sin embargo, como mencionamos anteriormente su uso clínico es amplio.

Los fármacos, las disoluciones intravenosas y varias entidades clínicas pueden interferir con el marcaje de eritrocitos. La heparina es la causa mas frecuente.; oxida el ión estannoso y forma complejo con el pertecnetato, por lo que se reduce su eficacia en el marcaje. Debería evitarse la inyección directa del estaño o el pertecnetato en las venas que contienen heparina. La glucosa, el manitol, el sorbitol y la presencia de anticuerpos frente a los eritrocitos reducen la eficacia en el marcaje.

En algunos casos, el marcaje se reduce de forma dramática debido a interacciones farmacológicas o a otras causas de marcaje escaso (ver Tabla #6).

Se tiene especial cuidado para no inyectar a través de sistemas intravenosos heparinizados.

Tabla #6. Causas de escaso marcaje de eritrocitos con Tc-99m

Fármaco	Mecanismo y/o Comentario
Ión estannoso	Exceso o demasiado poco causará un mal resultado en el marcaje.
Heparina	Puede formarse un complejo de heparina marcada con Tc-99m a través de un catéter heparinizado.
Metildopa; Hidralazina	Oxidación del ión estannoso; disminución de la capacidad de reducción.
Doxorrubicina	Disminución de la eficacia de marcaje; efecto relacionado con la concentración de fármaco.
Quinidina	Puede aumentar la producción de anticuerpos frente a los eritrocitos.
Contraste yodado	Múltiples mecanismos: disminución de la capacidad de reducción del estaño; alteración de la distribución del estaño; competencia por los lugares de unión de los eritrocitos entre el Tc-99m y el contraste yodado; alteración en los lugares de unión del Tc-99m.
Antineoplásicos	La administración de estos fármacos modifica la cinética de captación del complejo.
Antiácidos que contengan aluminio	Altas concentraciones plasmáticas de ión aluminio en pacientes con obstrucción gastrointestinal o disfunción renal llevan a que el agente de radiodiagnóstico se concentre en hígado y bazo.
Deshidratación	La disminución del flujo urinario genera pobres imágenes óseas debido a una mayor actividad plasmática.
Ditrizonato sódico	Cuando este fármaco es administrado inmediatamente después del complejo radiactivo se observa captación hepática del mismo.
Etidronato	Cuando es administrado interfiere con la captación ósea del agente; es aconsejable suspender la administración del mismo dos semanas antes de realizar el estudio.
Heparina cálcica	Su administración provoca concentración del agente en zonas no patológicas.

Administración intramuscular de dextrano férrico	Origina focos de concentración del agente en la zona de administración del fármaco.
Fosfato sódico, potásico o sódico-potásico	Por acción de saturación de los receptores óseos de la hidroxiapatita se observa una menor captación del agente.
Carcinomas, cirrosis, diabetes mellitus o hipercalcemia	La existencia de estas patologías provoca una distribución anormal del agente de radiodiagnóstico.
Desmineralización ósea inducida por la administración de glucocorticoides	Cuando la terapia con glucocorticoides es realizada durante largo tiempo induce una desmineralización ósea que conlleva a una menor captación del agente de radiodiagnóstico.
Osteoporosis	La reducción de la masa cálcica lleva a una menor captación del agente de radiodiagnóstico.
Administración de estrógenos o procesos de lactación	Se ha detectado acumulación del agente en mamas.

Los fármacos como heparina, metildopa, hidralacina, doxorubicina, quinidina, prazosina, digoxina y propranolol, así como las transfusiones de sangre, el medio de contraste yodado, los anticuerpos circulantes o un hematocrito bajo, a menudo reducen la eficiencia de marcación de los eritrocitos.

Los métodos *in vivo* e *in vitro* dependen de la eliminación biológica del ión estannoso reducido en el medio extracelular. El método *in vitro* original lo extrae mediante centrifugación. Se utilizó un método en donde se evitaba la reducción extracelular del ión estannoso mediante la adición de un oxidante (hipoclorito de sodio), que no puede entrar en los eritrocitos. Sin embargo, en un ensayo experimental comparando el método de marcación de hematíes *in vitro* con agente oxidante y el método sin agente oxidante. Se determinó que la diferencia en el rendimiento de marcación era estadísticamente insignificante; por lo que se optó por no utilizar el hipoclorito de sodio.

Por estos motivos, la mayoría de los Centros de Medicina Nuclear han adoptado bien el abordaje *in vivo* o en algunos caso el *in vitro*.

Dentro de los estudios que es posible realizar con los glóbulos rojos marcados con Tc-99m, como mencionamos anteriormente se trata del diagnóstico de la hemorragia gastrointestinal aguda.

La hemorragia gastrointestinal (GI) es una causa frecuente de hospitalización, y muchas veces constituye un desafío diagnóstico, sobretodo cuando es intermitente.

El tratamiento efectivo de los pacientes con hemorragia intestinal depende de la localización exacta del sitio del sangrado. La localización del sitio de hemorragia GI superior se realiza fácilmente a través de una endoscopia, sin embargo, la localización del sangrado bajo es más difícil.

Es crítico determinar adecuadamente la ubicación del sangrado para evitar la exploración quirúrgica prolongada y disminuir la morbilidad.

Entre los procedimientos diagnósticos disponibles para la valoración de hemorragias GI, la gammagrafía es un método seguro y no invasivo para el diagnóstico y localización de hemorragias GI baja.

Una vez realizado el marcaje celular se tiene que realizar un control de calidad concienzudo, comenzando por la viabilidad celular por microscopía óptica convencional y los de marcaje celular para comprobar que porcentaje de células han sido marcadas.

En todo proceso analítico debe existir un sistema de control y más si los reactivos han sido adquiridos comercialmente. Este sistema de control de calidad debe de ser de dos tipos, uno referido a los reactivos que obtenemos y otro que se debe establecer, cada día que realicemos un análisis determinado en cada lote del mismo.

En el primer caso es imprescindible determinar la precisión, la exactitud y la sensibilidad, de cada sistema analítico, además de realizar un test de paralelismo y de recuperación. En el segundo caso se debe de realizar un control de calidad interno y externo. (27)

La determinación de la pureza radioquímica para el pirofosfato de estaño, que debe ser superior al 95%, se realiza mediante cromatografía ascendente

utilizando ITLC (SG) (thin layer strip chromatographic impregnated with silica gel) como soporte y solución de NaCl al 0.9% y metiletilcetona como solventes. Los Rf del pirofosfato de estaño (^{99m}Tc) son 1.0 y 0.0 respectivamente en ambos sistemas mientras que el del pertechnetato de sodio (^{99m}Tc) es siempre 1.0.

Durante la práctica realizada de marcación de glóbulos rojos con ^{99m}Tc , ejecutamos el siguiente método para la medición de la marcación de los glóbulos rojos (*in vivo*):

- ❖ Tomamos Pirofosfato-Sn, se reconstituye con 2 ml de suero fisiológico, y se espera 20 minutos incubándolo.
- ❖ Se extraen 15 ml de sangre y se le adiciona 0.5 ml de pirofosfato-Sn reconstituido.
- ❖ Se le adiciona 1.5 ml ácido cítrico dextrosa (ACD) como anticoagulante; esta cantidad debe de corresponder al 10% de la cantidad que se extrajo.
- ❖ Se blindo el frasco, y se le agrega de 35 a 40 mCi de ^{99m}Tc .
- ❖ Adicionamos 1 ml de EDTA (para eliminar el exceso de estaño), este EDTA debe tener las condiciones adecuadas para uso en humanos.
- ❖ Se mueve el frasco y se deja incubando por 5 minutos.
- ❖ Todo este procedimiento debe llevar condiciones rigurosas de esterilidad, y debe realizarse en una cámara de flujo laminar vertical.
- ❖ Luego medimos la actividad total del frasco.
- ❖ Centrifugamos por 1 minuto, el líquido sobrenadante se descarta y se agrega igual volumen de solución fisiológica para realizar dos lavados.
- ❖ Extraemos el líquido sobrenadante y lo colocamos en un frasco.
- ❖ Y medimos los dos frascos, el que tiene el líquido sobrenadante, y el de los glóbulos rojos.

Este método presenta la ventaja de no darle al paciente tecnecio libre es decir se minimiza la distribución extravascular del $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

Marcación de leucocitos con Tc^{99m}

Cuando los médicos se enfrentan a un caso de infección posible o establecida es frecuente, señalan los autores, que necesiten saber si existe un foco inflamatorio (por ejemplo en la fiebre de origen desconocido), cuál es la extensión de la lesión o, en las infecciones bajo tratamiento, si puede interrumpirse la terapia antimicrobiana. La medicina nuclear está tratando de contribuir a la respuesta de estos interrogantes. La visualización del proceso inflamatorio mediante centellografía puede lograrse de dos maneras.

La primera es aprovechar el aumento de la permeabilidad vascular a nivel local inyectando sustancias radiomarcadas que extravasan en el sitio de inflamación. La segunda forma es explotar la diapédesis y el quimiotactismo de los leucocitos, sea marcándolos *in vivo* o mediante la inyección de anticuerpos monoclonales o ligandos marcados. La acumulación y retención de un radiofármaco en el sitio de inflamación puede responder a mecanismos inespecíficos (caso de la IgG humana marcada) o específicos (caso de los anticuerpos contra antígenos leucocitarios, la captación de metabolitos marcados, etc). Las técnicas radiológicas de alta sensibilidad, como la tomografía computada en espiral y la resonancia magnética nuclear, pueden localizar anomalías focales aun pequeñas, indican los autores, pero son menos precisas en la infección temprana (cuando no se han formado las estructuras anatómicas) y en los pacientes con deterioro de los mecanismos inflamatorios y de reparación (pacientes inmunocomprometidos).

La técnica que consiste en marcar los leucocitos con ^{99m}Tc , ofrece la ventaja de una disponibilidad continua, una baja carga radiactiva y una energía gama ideal. Aunque esta preparación es menos estable que la de ^{111}In , su baja dosis radiactiva hace que se la prefiera en lugar del mismo, especialmente en los niños.

Por otro lado presenta la desventaja de la manipulación de la sangre y posible transmisión de enfermedades tanto al paciente como al radiofarmacéutico.

Ningún radiofármaco es absolutamente específico para infección o inflamación, aunque se cuenta con glóbulos blancos, antibióticos, anticuerpos monoclonales, inmunoglobulinas marcadas y galio-67 citrato (^{67}Ga).

Cuando no se dispone de ^{111}In para marcar leucocitos, se utiliza la marcación de leucocitos con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y HMPAO como molécula quelante.

La marcación de glóbulos blancos requiere experiencia para obtener una eficiencia elevada. Usando $^{99\text{m}}\text{Tc}$ como marcador existe mayor actividad intestinal que con ^{111}In .

Para hacer esto existen técnicas *in vitro* e *in vivo*; entre estas últimas están los anticuerpos Anti-GB (por ejemplo, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fanolesomab), pero no están fácilmente disponibles.

Entre las técnicas *in vitro* están:

- GB-HMPAO- $^{99\text{m}}\text{Tc}$
- GB- $^{111}\text{Indio}$ - oxima
- GB marcados con deoxiglucosa marcada (FDG-F18).

Factores importantes son la migración de leucocitos y factores químicos. En cuanto a la biodistribución, a la hora existe captación pulmonar y a las 4 horas la actividad pulmonar desaparece. Con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ hay cierta actividad intestinal. No está indicado en presencia de leucopenia o inmunodepresión. Requiere entrenamiento e infraestructura.

Marcación de Leucocitos

Se reconstituye el liofilizado con, no más de, 4 ml de solución de pertecneciato de sodio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), recientemente eluida, con una actividad máxima de 1850 MBq (50 mCi). En estas condiciones resulta una solución inyectable, vía intravenosa (I.V), con un pH de 5 - 7 que debe ser administrada inmediatamente

Para la marcación de leucocitos se deben realizar los siguientes pasos, todos ellos en un área estéril:

1.- Adicionar a los leucocitos, resuspendidos en un mililitro de plasma, 4 ml de la solución inyectable, estéril, apirógena y radiactiva de HM-PAO ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).

- 2.- Incubar 10 minutos a temperatura ambiente.
- 3.- Adicionar 15 ml de plasma libre de células con "hespan".
- 4.- Centrifugar 5 minutos a 150 G.
- 5.- Retirar el sobrenadante y resuspender el pellet celular con 5 ml de plasma libre de células sin "hespan".
- 6.- Calcular el porcentaje de marcación determinando la actividad presente en las células y en el sobrenadante retirado en el punto 5.

Control de Calidad de Leucocitos

Pureza Radioquímica

La determinación de la pureza radioquímica, que debe ser superior al 95%, se realiza por cromatografía ascendente según el siguiente detalle:

- Sistema 1: soporte ITLC (SG) (thin layer chromatographic strip impregnated with silica gel) con metiletilcetona como solvente.
- Sistema 2: soporte ITLC (SG) (thin layer chromatographic strip impregnated with silica gel) con solución de NaCl 0.9% como solvente.
- Sistema 3: soporte papel Whatman Nro. 1 con solución de acetonitrilo:agua (1:1) como solvente.

Los Rf en el sistema 1 son 0.0 para él (^{99m}Tc) hidrolizado y el complejo de HM-PAO (^{99m}Tc) secundario mientras que para el HM-PAO (^{99m}Tc) es de 0.8 a 1.0. Los Rf en el sistema 2 son 0.8 a 1.0 para el pertecneciato de sodio (^{99m}Tc) y 0.0 para el HM-PAO (^{99m}Tc) secundario, el HM-PAO (^{99m}Tc) y el pertecneciato de sodio (^{99m}Tc).

Los Rf en el sistema 3 son 0.0 para él (^{99m}Tc) hidrolizado mientras que los complejos de HM-PAO (^{99m}Tc) migran con Rf 0.8 a 1.0

Dosis a Administrar

Las dosis administradas varían según las características del paciente y es así que, por ejemplo, en adultos estas son de 350-500 MBq (9.5-13.5 mCi).

RECOMENDACIONES

- ❖ Crear un programa de Atención Farmacéutica, para brindarle atención integral al paciente.
- ❖ Colaborar en los programas de farmacovigilancia, comunicación de reacciones adversas de los radiofármacos, valoración y prevención de reacciones adversas y una acción participativa en la comunicación de defectos de los radiofármacos.
- ❖ Gestionar un sistema de planificación en donde se tome en cuenta el espacio físico, material y personal requerido.

CONCLUSIONES

La marcación de glóbulos rojos *in vitro* como se mencionó anteriormente es probablemente el agente de elección para las imágenes del pool sanguíneo debido a que la distribución extravascular de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ se minimiza.

Sin embargo, incluso con la simplificación de las técnicas de marcación disponibles en estos momentos, el método no ha adquirido un uso generalizado.

La mayoría de los estudios realizados hoy en día utilizan el método de marcación *in vivo* y, más recientemente, el método *in vivo / in vitro*. Para las imágenes de las anomalías vasculares el método de marcación *in vitro* o *in vivo / in vitro* se recomienda, con el fin de evitar en gran parte la actividad extravascular.

Se realizó un seminario experimental en la radiofarmacia hospitalaria donde se concluyó la importancia de los siguientes criterios a fin de asegurar la calidad de los radiofármacos para la realización de un estudio diagnóstico certero; en base al manual operacional de radiofarmacia hospitalaria de la IAEA:

- 1- Adecuado manejo de material radiactivo siguiendo la esterilidad, la limpieza y evitando los riesgos radiológicos.
- 2- Controles de calidad del eluido ^{99m}Tc y el producto marcado, criterios de elución del método y en que casos se debe aplicar.
- 3- Mantener un adecuado pH en el eluido y en la elaboración de los radiofármacos.
- 4- Control de limpieza de áreas estériles, por medio de placas agar-sangre, ya que las bacterias que se quieren detectar son aquellas que tienen afinidad por la sangre.
- 5- Importancia del registro para lograr una adecuada trazabilidad de los procedimientos y el diseño de un sistema integrado de la calidad.

- 6- A partir del mecanismo biológico de acción, y metabolismo de cada radiofármaco, poder dar una interpretación cuando existen causas de mala marcación, interacciones farmacológicas o por patología propia del paciente.
- 7- El manejo del desecho radioactivo, su almacenamiento y un debido control también forma parte de las buenas prácticas de un laboratorio.
- 8- A nivel de Costa Rica, existe necesidad de educación continua del personal de Radiofarmacia, lo que debería contemplarse a nivel universitario. Sería deseable que desde la formación de pregrado se aporten elementos que permitan conocer esta área especializada.

ANEXOS

ANEXO 1. Parte Experimental

Práctica 1. Marcación de Pirofosfato-Sn

- ❖ Indicaciones: evaluación de trastornos circulatorios y fallas de perfusión especialmente en aquellos cambios de la dinámica cardíaca. Al marcar el pirofosfato lo que queremos saber es si lo podemos usar para marcación de glóbulos rojos. Antes se usaba para estudios óseos.

- ❖ Posología y método de marcación:
 - a) Quitar el precinto de seguridad del vial de pirofosfato-Sn.
 - b) Obtener de un generador de Mo-99/Tc-99m 3 ml de solución estéril, apirógena y libre de sustancias oxidantes de TcO_4^- con una actividad máxima de 740 GBq (20 mCi).
 - c) Adicionar al vial de Pirofosfato-Sn 3 ml de solución fisiológica, apirógeno para reconstituir el polvo liofilizado cuidando de no burbujear aire dentro de la solución.
 - d) Examinar visualmente, a través de un vidrio plomado, el contenido del vial de reacción garantizando total disolución del liofilizado. Y realizar la determinación de la pureza radioquímica.

- ❖ Determinación de la pureza radioquímica
Cromatografía ascendente utilizando como soporte ITLC sílica gel y como solventes solución fisiológica y metiletilcetona (MEK) o acetona. R_f del Pirofosfato (Tc-99m) 0.9 a 1.0 en solución fisiológica y 0.0 en MEK; R_f del NaTcO_4 (Tc-99m) 0.9 a 1.0 en ambos sistemas; R_f de los estados reducidos del Tc-99m 0.0 en ambos sistemas.

- ❖ Fórmula cuali-cuantitativa: cada frasco de reacción contiene:

Pirofosfato de Sodio Decahidratado..... 20 mg
Cloruro estañoso dihidratado 5 mg
Manitol..... 20 mg

❖ Fórmula Farmacéutica: Polvo liofilizado estéril, apirógeno y no radiactivo.

❖ Resultados de cromatografía

	Suero Fisiológico	MEK
Siembra	0.00 uCi	1.68 uCi
Frente	3.38 uCi	0.00 uCi

Porcentaje de TcO_4^- : 0%

Porcentaje de Coloide: 0%

Porcentaje de Pirofosfatos (Tc-99m): 100%

Práctica 2. Marcación de DTPA

- ❖ Indicaciones: evaluación y diagnóstico de la perfusión y función renal, hidronefrosis, obstrucción, cuantificación de la función renal por separado, determinación de la filtración glomerular y obtención de imágenes cerebrales.
 - ❖ Posología y método de administración:
 - a) Quitar el precinto de seguridad del vial de DTPA y colocarla en un contenedor de plomo de 6 mm de espesor en todas sus dimensiones.
 - b) Obtener de un generador de Mo-99/Tc-99m 3 ml de solución estéril, apirógena y libre de sustancias oxidantes de TcO_4^- con una actividad máxima de 3700 GBq (100 mCi).
 - c) Adicionar al vial de DTPA que se encuentra en un contenedor de plomo 750 GBq (20 mCi) de solución de NaTcO_4 (Tc-99m) y reconstituir el liofilizado cuidando de no burbujear aire dentro de la solución.
 - d) Examinar visualmente, a través de un vidrio plomado, el contenido del vial de reacción. Y realizar la determinación de la pureza radioquímica.
 - ❖ Determinación de la Pureza Radioquímica: Cromatografía ascendente utilizando como soporte ITLC sílica gel y como solventes solución fisiológica y metiletilcetona (MEK). R_f del DTPA (Tc-99m) 1.0 en solución fisiológica y 0.0 en MEK; R_f del NaTcO_4 (Tc-99m) 1.0 en ambos sistemas; R_f de los estados reducidos del Tc-99m 0.0 en ambos sistemas.
 - ❖ Fórmula cuali-cuantitativa: cada frasco de reacción contiene:

Ácido dietilentriaminopentaacético.....	1.67 mg/mL
Cloruro estañoso dihidratado.....	0.08 mg/mL

❖ Resultados de cromatografía

	Suero Fisiológico	MEK
Siembra	0,29 μCi	2,94 μCi
Frente	2,85 μCi	0,29 μCi

Porcentaje de TcO_4^- : 9%

Porcentaje de Coloide: 9%

Porcentaje de DTPA (Tc-99m): 82%

Práctica 3. Marcación MDP

- ❖ Indicaciones: para la realización de estudios diagnósticos del esqueleto y la obtención de imágenes que demuestren la posible existencia de áreas con procesos osteogénicos alterados en pacientes adultos y/o pediátricos; como tumores óseos primarios y secundarios, infecciones, enfermedad ósea de origen metabólico, traumatismos, fracturas por estrés, entre otros.

- ❖ Posología y método de administración: reconstituir el polvo liofilizado estéril, apirógeno y no radiactivo de MDP con solución estéril, apirógena y radiactiva de pertecneciato de sodio (Tc-99m), realizar los controles de pureza radioquímica.
La dosis recomendada para la realización de estudios diagnósticos son:
 - a) Adultos: 555 MBq (15 mCi) con un rango de 370 – 740 MBq (10 -20 mCi).
 - b) Niños: 7.40 MBq/Kg (0.20 mCi/Kg) con un rango de 7.40 – 13.00 MBq/Kg (0.20 – 0.35 mCi/Kg).
 - c) La dosis máxima de medronato, principio activo, no debe ser mayor de 5 mg por paciente.
 - d) La actividad de cada una de la dosis a administrar debe ser previamente medida con un calibrador de dosis y ajustarse a lo recomendado.

- ❖ Determinación de la Pureza Radioquímica: Cromatografía ascendente utilizando como soporte ITLC sílica gel y como solventes solución fisiológica y metil etil centona (MEK).

Solución fisiológica:

R_f del MDP (Tc-99m): 1.0

R_f del Pertecneciato de sodio (Tc-99m): 1.0

R_f de estados coloidales: 0.0

R_f de estados reducidos del Tc-99m: 0.0

MEK:

R_f del Bone-Tec[®] (Tc-99m): 0.0

R_f del Pertecneciato de sodio (Tc-99m): 1.0

R_f de estados coloidales: 0.0

R_f de estados reducidos del Tc-99m: 0.0

❖ Fórmula cuali-cuantitativa: cada frasco de reacción contiene:

Medronato..... 10.00 mg
Cloruro estañoso dihidratado..... 1.00 mg
Manitol..... 20.00 mg

❖ Resultados de cromatografía

	Suero Fisiológico	MEK
Siembra	0.00 uCi	2.33 uCi
Frente	3.02 uCi	0.00 uCi

Porcentaje de TcO₄⁻: 0%

Porcentaje de Coloide: 0%

Porcentaje de MDP (Tc-99m): 100%

Práctica 4. Marcación de Sulfuro de Antimonio

- ❖ Indicaciones: para la evaluación de patologías hepáticas y exploración de Ganglio Centinela *in vivo*.
- ❖ Posología y método de administración: marcar la solución estéril, apirógena y no radiactiva de Sulfuro de antimonio con solución estéril, apirógena y radiactiva de pertecneciato de sodio (Tc-99m), y realizar el control de la pureza radioquímica.
- ❖ La dosis recomendada para la obtención de imágenes hepáticas así como para estimar el estado del tránsito linfático son:
 - a) Adultos: 37 – 370 MBq (1 – 10 mCi).
 - b) Niños: se debe de ajustar a las siguientes fórmulas:

Dosis Pediátrica = Dosis de Adulto (MBq) x Peso del Niño (Kg) / 70.

Dosis Pediátrica = Dosis de Adulto (MBq) x Superficie Corporal del Niño (m²) / 1.73

- c) La actividad de cada una de la dosis a administrar debe ser previamente medida con un calibrador de dosis y ajustarse a lo recomendado.
- ❖ Determinación de la Pureza Radioquímica: Cromatografía ascendente utilizando como soporte ITLC sílica gel y como solvente metiletilcentona (MEK).

MEK:

R_f del Node-Tec[®] (Tc-99m): 0.0

R_f del Pertecneciato de sodio (Tc-99m): 1.0

R_f de estados coloidales: 0.0

R_f de estados reducidos del Tc-99m: 0.0

❖ Fórmula cuali-cuantitativa: cada frasco de reacción contiene:

Vial A

DENOMINACIÓN	CANTIDAD POR VIAL	FUNCIÓN
Sulfuro de Antimonio 1%	2.70 ml	Principio Activo
Polivinilpirrolidona	0.30 ml	Estabilizador

Vial B

DENOMINACIÓN	CANTIDAD POR VIAL	FUNCIÓN
Acetato de Sodio 10%	1.00 ml	Buffer

❖ Resultados de cromatografía

	MEK
Siembra	17.70 μ Ci
Frente	9.70 μ Ci

Porcentaje de TcO_4^- : 35%

Porcentaje de Sulfuro de Antimonio (Tc-99m) / Coloide: 65%

Práctica 5. Marcación de Macroagregados de Albúmina (MAA)

- ❖ Indicaciones: para la evaluación del estado de perfusión pulmonar.
- ❖ Posología y método de administración: se sugiere la administración de 37.00 – 148.00 MBq (1 – 4 mCi) para una centellografía pulmonar, 74.00 – 148.00 MBq (2 - 4 mCi) para una angiografía o una flebografía (según USP DI 17th edt. 77).

Reconstituir el polvo liofilizado con una cantidad suficiente de ^{99m}Tc, y realizar el control de la pureza radioquímica determinando.

- ❖ Determinación de la Pureza Radioquímica: Cromatografía ascendente utilizando como soporte ITLC sílica gel y como solvente metiletilcentona (MEK).

MEK:

R_f del MAA-Tec (Tc-99m): 0.0

R_f del Pertecnecio de sodio (Tc-99m): 0.9 - 1.0

R_f de estados coloidales: 0.0

R_f de estados reducidos del Tc-99m: 0.0

- ❖ Fórmula cuali-cuantitativa: cada frasco de reacción contiene:

Albúmina como Macroagregados	2.00 mg
Acetato de Sodio	10.00 mg
Cloruro Estannoso Dihidratado	0.50 mg
Tween 80.....	1.50 mg
Manitol.....	20.00 mg

❖ Resultados de cromatografía

	MEK
Siembra	61.70 μCi
Frente	3.10 μCi

Porcentaje de TcO_4^- : 5%

Porcentaje de MAA (Tc-99m) / Coloide: 95%

Práctica 6. Marcación de IDA

- ❖ Indicaciones: para el diagnóstico y evaluación de diversas patologías hepatobiliares.
- ❖ Posología y método de administración: se sugiere la administración endovenosa de 185 MBq (5 mCi) según USP DI 17th edt.
- ❖ Determinación de la Pureza Radioquímica: Cromatografía ascendente utilizando como soporte ITLC sílica gel y como solventes solución fisiológica y metiletilcetona (MEK).

Solución fisiológica:

R_f del IDA (Tc-99m): 1.0

R_f del Pertecneciato de sodio (Tc-99m): 0.9 - 1.0

R_f de estados coloidales: 0.0

R_f de estados reducidos del Tc-99m: 0.0

MEK:

R_f del IDA (Tc-99m): 0.0

R_f del Pertecneciato de sodio (Tc-99m): 0.9 - 1.0

R_f de estados coloidales: 0.0

R_f de estados reducidos del Tc-99m: 0.0

- ❖ Fórmula cuali-cuantitativa: cada frasco de reacción contiene:

Trimetil-IDA.....	21.40 mg
Cloruro Estannoso Dihidratado	0.17 mg

❖ Resultados de cromatografía

	Solución Fisiológica	MEK
Siembra	10.90 μCi	10.50 μCi
Frente	24.70 μCi	100.00 μCi

Porcentaje de TcO_4^- : 90%

Porcentaje de coloide (SF): 31%

Porcentaje de IDA (Tc-99m): 0%

Práctica 7. Test de endotoxinas (LAL)

Se realizó el test de endotoxinas bacterias al radiofármaco liofilizado DTPA.

Pasos:

1. Pre calendar el incubador (en baños maría) a 37°C
2. Recoger la muestra con pirógeno libre de contenedor - Precaución: algunas jeringas contienen silicona, que puede inhibir la prueba. Tester deben tomar medidas para no contaminar la muestra.
3. Use un marcador para identificar los tubos
4. Retire y deseche tapones del tubo SPL (color azul es el tubo de muestra) y un tubo PPC (color rojo que posee el límite máximo control positivo del producto). No toque el borde de los tubos mientras retira los tapones.
5. Abrir una pipeta sin contaminar la punta o en el cuello de la misma.
6. Tome de la muestra de agua / dializado hasta 0.5 ml que se encuentra cerca de la mitad de la pipeta) y la coloquela en el tubo de SPL. (no poner pipeta hacia abajo, lo va a usar de nuevo en 60 segundos)
7. Mezclar suavemente el contenido del tubo con ligeros golpes en la parte inferior varias veces con el dedo. El contenido del tubo debe disolver completamente dentro de los 60 segundos.
8. Utilizando la misma pipeta, extraiga 0.25 ml del líquido desde el tubo de SPL y colóquelo en el tubo PPC (control positivo del producto) del tubo. Descartar una pipeta.
9. Mezclar suavemente el contenido del tubo ligeramente por abajo tocando varias veces con el dedo (60 segundos)
10. Inmediatamente incubar a 37 ± 1 ° C durante el tiempo indicado en el Certificado de Cumplimiento incluido en el kit. Los tiempos de incubación varía con cada número de lote. Nuestro lote estaba especificado el tiempo de incubación por 25 minutos.

11. Extraiga los dos tubos y comprobar los resultados (invertido más de un contenedor de descartes para comprobar si la formación del coágulo).

RESULTADOS:

Los pirógenos son sustancias bacterianas que pueden resistir los métodos convencionales de esterilización presentándose en grandes cantidades después de la muerte y lisis de celular, su administración en productos parenterales contaminados provoca fiebre al hombre y/o animales, siendo los más importantes las endotoxinas de las bacterias Gram negativas. La prueba LAL (Limulus amoebocyte lysate) se emplea para cuantificar las endotoxinas mediante una reacción de coagulación y formación de un gel. Esta prueba debe ser validada en cada producto para demostrar la factibilidad de aplicarla con resultados confiables.

PPC (control positivo del producto) debe tener el tubo un coágulo, si no lo tiene la prueba es no válida. Hay que repetir la prueba.

SPL (Muestra) este tubo no debe tener coágulo.

Un resultado negativo significa que se tiene menos de 0,25 EU/ml de endotoxina. Si el SPL (muestra) tiene la formación de coágulos, su muestra está contaminada y no debe usarse el agua o el dializado, ni mucho menos inyectarlo a ningún paciente, hasta que se realice el test y no dé la formación de coágulos en este tubo. (56)

Práctica 8. Marcación ECD

- ❖ Indicaciones: Se utiliza para el diagnóstico vascular de alteraciones cerebrales

- ❖ Posología y método de administración: Las dosis recomendadas del complejo radiactivo ECD (^{99m}Tc) a administrar en adultos son de 925 MBq (25 mCi).

- ❖ Determinación de la Pureza Radioquímica: Se realiza cromatografía ascendente utilizando ITLC (SG) como fase estacionaria y acetato de etilo como fase móvil. El R_f de ECD (Tc-^{99m}) es 0.8 y el de perteneciato de sodio (Tc-^{99m}) es 0.0.

- ❖ Fórmula cuali-cuantitativa: cada frasco de reacción contiene:
El kit, que se almacena entre 2 y 8 °C, está formado por un vial que contiene un polvo liofilizado estéril y apirógeno, mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno (Vial A) y un vial que contiene una solución estéril, apirógena y no radiactiva; ambos poseen la siguiente composición cuali y cuantitativa.

Vial A

Diester N,N'(1,2 etanodiol) bis-L-cisteina (ECD).....	0.9 mg
Cloruro estannoso dihidratado.....	0.075 mg
Acido etilendiaminotetraacetico.....	0.36 mg
Manitol.....	24.0 mg

Vial B

Solución buffer fosfato 0.019M, pH 7.8.....	1.0 ml
---	--------

❖ Resultados de cromatografía ascendente

Total de actividad	Suero Fisiológico	Cloroformo
580	110	470

Porcentaje de TcO_4^- : 19%

Porcentaje de ECD (Tc-99m): 81%

Preparación del radiofármaco

Para la preparación del ^{99m}Tc -ECD se colocó el vial proporcionado por el fabricante en un recipiente blindado dentro de la cámara caliente. El aire del interior del vial estaba sustituido por nitrógeno para evitar la oxidación del cloruro de estaño.

Tras limpiar el septo del cierre de goma con alcohol isopropílico se agrega actividad suficiente de eluido al buffer (frasco A), y un mililitro de solución fisiológica al liofilizado (solución B). Luego se agrega el frasco B al frasco A. El eluido debe ser estéril y reciente (menos de dos horas) de un generador de tecnecio ^{99m}Tc . Dicho generador había sido eluido por lo menos una vez en las 24 horas anteriores. Se agitó el vial durante 5 segundos con el objeto de proceder a la completa mezcla de los componentes y se dejó en reposo por 45 minutos. Posteriormente se extrajo la gota para realizar el control de calidad determinado antes de aplicársela a los pacientes.

Práctica 9. Marcación MIBI

- ❖ Indicaciones: evaluación y diagnóstico de la perfusión cardiaca, permitiendo diferenciar el miocardio normal del anormal y al mismo tiempo diferenciar zonas patológicas en pacientes con antecedentes o sospechas de antecedentes de infartos micocárdicos. Es también utilizado para la función miocárdica empleando para ello la técnica del primer pasaje.

- ❖ Posología y método de administración: Se sugiere la administración, para la realización de estudios cardíacos en un adulto de 70 kg de peso, de 370 a 1110 MBq (10 a 30 mCi) de la solución inyectable. Para realizar la marcación de un juego de reactivos de MIBI se debe:
 - a) Quitar el precinto de seguridad del vial de MIBI y colocarla en un contenedor de plomo de 6 mm de espesor en todas sus dimensiones.
 - b) Obtener de un generador de Mo-99/Tc-99m de 2 a 5 ml de solución estéril, apirógena y libre de sustancias oxidantes de TcO_4^- con una actividad máxima de 5550 GBq (150 mCi).
 - c) Adicionar al vial de MIBI el volumen necesario para su marcación. de solución de NaTcO_4 (Tc-99m) y reconstituir el liofilizado cuidando de no burbujear aire dentro de la solución.
 - d) Agitar por 60 segundos.
 - e) Colocar en baño de agua por 15 minutos. Si se coloca en microondas se debe hacer vacío (se sacan 3 jeringas de 5 ml) y se sumerge en un recipiente plástico.
 - f) Retirar y dejar enfriar a temperatura ambiente.
 - g) Examinar visualmente, a través de un vidrio plomado, el contenido del vial de reacción.
 - h) Determinar su pureza radioquímica.

❖ **Determinación de la Pureza Radioquímica:** Se podría hacer una cromatografía ascendente utilizando como soporte TLC (óxido de aluminio) y como solvente de corrida etanol absoluto de calidad analítica: el Rf de la solución inyectable de calidad analítica: el Rf de la solución inyectable, vía intravenosa, estéril, apirógena y reactiva de MIBI, es de 0.5/1.0, el del pertenecio de sodio 0.0/0.5, y el de los estados reducidos 0.0.

Sin embargo para nuestros efectos prácticos realizamos una cromatografía extractiva con un solvente orgánico (cloroformo) y con solución fisiológica, ambas son inmiscibles. Se coloca una gota de radiofármaco, se lleva a un agitador por un minuto, con un agujero se extrae la capa hidrofílica. Al ser el radiofármaco lipofílico se disuelve en los orgánicos, pues se reparte de acuerdo a su solubilidad. Medimos la fase hidrofílica, para saber cuanto de tecnecio libre tenemos.

❖ **Fórmula cuali-cuantitativa:** cada frasco de reacción contiene:

Tetrais (2-metoxi isobutil isonitrilo) cobre (I) tetrafluorborato.....	0.25 mg
Cloruro estañoso dihidratado.....	0.18 mg
Citrato de sodio.....	0.65 mg
Hidrocloruro de L-cisteína.....	0.25 mg
Manitol.....	10.0 mg

❖ **Resultados de cromatografía**

Total	Suero Fisiológico	Cloroformo
477 µCi	100 µCi	377 µCi

Porcentaje de TcO_4^- : 20.96%

Porcentaje de MIBI (Tc-99m): 79.04%

Práctica 10. Marcación de glóbulos rojos

Pirofosfato de sodio-Sn

- ❖ **Indicaciones:** Se utiliza para el diagnóstico y evaluación de desordenes circulatorios y fallas de perfusión especialmente cuando existen cambios en la dinámica cardiaca.
- ❖ **Posología y vía de administración:** Las dosis recomendadas de solución estéril, apirógena y radiactiva de pertechnetato de sodio (^{99m}Tc) a administrar en adultos, posteriores a la de solución estéril, apirógena y no radiactiva de Pirofosfato de sodio-Sn, son de 555-740 MBq (15-20 mCi).
- ❖ **Determinación de la Pureza Radioquímica:** Se podría realizar una cromatografía ascendente utilizando ITLC (SG) como fase estacionaria y solución fisiológica como fase móvil solución fisiológica y metiletilcetona. El R_f del Pirofosfato de sodio-Sn (Tc-99m) es 1,0 y 0,0 en solución fisiológica y metiletil cetona respectivamente, mientras que el pertechnetato de sodio (Tc-99m) es siempre 1,0. La pureza radioquímica de la solución a inyectarse debe ser siempre superior al 95%.
Sin embargo para nuestros efectos prácticos realizamos el siguiente método para la medición de la marcación de los glóbulos rojos (*in vivo*):
Tomamos Pirofosfato-Sn, se reconstituye con 2 ml de suero fisiológico, y se espera 20 minutos incubándolo.
Se extraen 15 ml de sangre y se le adiciona 0.5 ml de pirofosfato-Sn reconstituido.
Se le adiciona 1.5 ml ácido cítrico dextrosa (ACD) como anticoagulante; esta cantidad debe de corresponder al 10% de la cantidad que se extrajo.
Se blindo el frasco, y se le agrega de 35 a 40 mCi de ^{99m}Tc .
Adicionamos 1 ml de EDTA (para eliminar el exceso de estaño), este EDTA debe tener las condiciones adecuadas para uso en humanos.

Se mueve el frasco y se deja incubando por 5 minutos.

Todo este procedimiento debe llevar condiciones rigurosas de esterilidad, y debe realizarse en una cámara de flujo laminar vertical.

Luego medimos la actividad total del frasco.

Centrifugamos por 1 minuto, el líquido sobrenadante se descarta y se agrega igual volumen de solución fisiológica para realizar dos lavados.

Extraemos el líquido sobrenadante y lo colocamos en un frasco.

Y medimos los dos frascos, el que tiene el líquido sobrenadante, y el del los glóbulos rojos.

Este método presenta la ventaja de no darle al paciente tecnecio libre es decir se minimiza la distribución extravascular del $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

❖ **Fórmula cuali-cuantitativa:** cada frasco de reacción contiene:

El kit, que se almacena entre 2 y 8 °C, está formado por cinco viales que contienen un polvo liofilizado estéril y apirógeno, mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno con la siguiente composición cuali y cuantitativa.

Pirofosfato de sodio decahidratado	20.0
mg	
Cloruro estannoso dihidratado	5.0
mg	
Manitol	20.0
mg	

❖ **Resultados de la marcación de glóbulos rojos in vitro**

Total de actividad	Líquido sobrenadante	Glóbulos Rojos

8.02 mCi	0.27 mCi	7.75 mCi
----------	----------	----------

Porcentaje de TcO_4^- : 0%

Porcentaje de Glóbulos rojos marcados (Tc-99m): 100%

PRÁCTICA 11: MARCACIÓN DE IgG-HYNIC (Radiofármaco preparado "in house")

Nota: se utiliza un conjugado IgG-HYNIC ya preparado y congelado.

❖ **Indicaciones:** se utiliza para estudios de inflamación/infección.

❖ **Método de marcación:**

Marcación del conjugado IgG-HYNIC con ^{99m}Tc

- 1) Llevar a temperatura ambiente un vial de IgG-HYNIC y otro de Sn-tricina.
- 2) Agregar 4ml de NaCl 0.9% a la solución de Sn-tricina.
- 3) Agregar 50 μl que equivale a 2 mg de la solución de tricina al vial de IgG-HYNIC.
- 4) Agregar 30 mCi de TcO_4^- eluido al vial de IgG-HYNIC e incubar durante 30 minutos.

❖ **Control de calidad**

Determinación de pureza radioquímica:

Soporte	ITLC-SG
Solvente	Buffer citrato 0.15M pH
Rf ^{99m}Tc -HYNIC-IgG y	0,0-0,25
Rf ^{99m}Tc -tricina, $^{99m}\text{TcO}_4^-$	0,7-1,0

La Pureza Radioquímica deberá ser mayor de 95%.

Tiras de ITLC embebidas con BSA: se utilizan para comprobar que lo que quedó en la siembra de la ITLC-SG corrida con buffer citrato no es todo coloide sino que es el radiofármaco marcado.

Soporte	ITLC embebidas con BSA
Solvente	Etanol/amoníaco/agua
Rf ^{99m}Tc -HYNIC-IgG	0,7-0,8
Rf ^{99m}Tc -reducido-hidrolizado	0,0
Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$	1,0

Preparación:

- 1) Sumergir las tiras en BSA o HSA 5% durante 2 minutos.
- 2) Sumergirlas en agua durante 1 minuto.
- 3) Secar al aire (18-20°C), usar secador de pelo en temperatura fría.
- 4) Una vez secas guardar en heladera hasta el momento de uso. Son estables una semana, las ponemos en bolsa de nylon con sachet de silicagel preferentemente.

Resultados de la cromatografía:

Determinamos la actividad de la jeringa en un calibrador de dosis.

Tomamos 20 mCi de la preparación en una nueva jeringa de 5 ml y la pasamos por un filtro de 0.22 μm .

Determinamos la actividad de la jeringa y la etiquetamos.

Buffer citrato: Siembra = 93.4 μCi

Frente = 7.7 μCi

Etanol/amoníaco/agua: Siembra = 8.23 μCi

Frente = 87.6 μCi

Porcentaje de TcO_4^- : 8%

Porcentaje de ^{99m}Tc -reducido-hidrolizado (Coloide): 9%

Porcentaje de IgG-HYNIC marcada (^{99m}Tc -HYNIC-IgG): 83%

Rendimiento de marcación: 83%

ANEXO 2

INFORMACIÓN A PACIENTES

Es la especialidad médica que realiza diagnósticos por imagen, análisis de sangre y tratamientos mediante la utilización de radiofármacos.

¿Qué SON LOS RADIOFÁRMACOS?

Son compuestos que permiten estudiar la morfología y el funcionamiento de los órganos, incorporándose a ellos y emitiendo una pequeña cantidad de radiación que es detectada por unos aparatos llamados Gammacámaras.

Esta señal radioactiva es amplificada y posteriormente transformada en una señal eléctrica que es analizada mediante un ordenador y representada como una imagen, en escala de grises o en color, cuya intensidad es proporcional a la energía recibida. De esta forma se puede estudiar la llegada del radiofármaco al órgano, su distribución y posteriormente su eliminación.

¿CUÁNTO TIEMPO DURA UNA PRUEBA?

Depende de la prueba solicitada. Generalmente entre 30 y 60 minutos. Hay pruebas que requieren varias exploraciones durante el mismo día y otras en diferentes días. Se le informará puntualmente cuando sea necesario efectuar varias exploraciones.

El tiempo de espera dependerá de la exploración que se le vaya a realizar. No todos los pacientes tienen que esperar el mismo tiempo, por lo que a veces pasarán antes que usted enfermos que han llegado mas tarde.

¿ES DOLOROSA O MOLESTA LA EXPLORACIÓN?

No, en absoluto. Se le inyectará la dosis del producto necesario mediante inyección endovenosa (igual que una extracción de sangre). Esta no le producirá ningún efecto ni le impedirá hacer su vida normal. El único inconveniente es que durante el tiempo de la exploración deberá permanecer muy quieto.

¿HACE FALTA ALGUNA PREPARACIÓN?

Generalmente NO; cuando así fuera, se le indicará. Debe informar de la medicación que está Ud. tomando por si fuera necesario suspenderla.

¿HAY QUE HACER ALGO ESPECIAL DESPUÉS DE LA EXPLORACIÓN?

Puede ser oportuno beber agua o zumos en mayor cuantía de lo habitual para facilitar la eliminación del agente inyectado. Debe procurar orinar frecuentemente para favorecer su eliminación. Generalmente no tendrá que tener cuidado alguno adicional.

¿QUE EFECTOS ADVERSOS TIENE ESTA EXPLORACIÓN?

La irradiación que recibirá en una exploración de Medicina Nuclear es muy pequeña y similar, incluso menor, a la recibida en una exploración radiológica convencional.

Dada la característica de los productos utilizados es extraordinariamente infrecuente la aparición de efectos adversos y secundarios.

¿PUEDEN VENIR ACOMPAÑANTES?

Si, pero es conveniente que no venga con niños pequeños o mujeres embarazadas.

¿QUE PRECAUCIONES HAY QUE TENER CON LOS NIÑOS?

Después de efectuarse una exploración de Medicina Nuclear, es conveniente no tener muy cerca (en los brazos o sobre sus rodillas) niños pequeños durante el resto del día.

¿QUE OCURRE SI ESTOY EMBARAZADA?

No se le debe realizar ninguna exploración con radiaciones. Por favor díganos si está embarazada o piensa que puede estarlo. (¿Ha tenido alguna falta de la

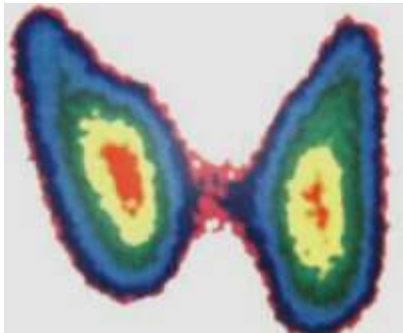
menstruación?). En caso afirmativo es importante nos lo comunique antes de que se le ponga cualquier inyección.

¿PUEDO DAR DE MAMAR?

Si usted está dando de mamar, díganoslo antes de cualquier inyección. Hay sustancias que se eliminan a través de la leche materna y pueden ser perjudiciales para el lactante.

Ejemplos de exploraciones

Gammagrafía Tiroidea.



La gammagrafía tiroidea es la representación en una imagen de la forma y de la función de la glándula tiroidea. La escala de color representa el funcionamiento de cada una de las zonas de la glándula correspondiendo los colores cálidos a las áreas más funcionales. Mediante este estudio puede comprobarse el aumento del tamaño del tiroides (bocio) y/o visualizar la existencia de algún nódulo (bulto) en su interior.

Gammagrafía Ósea (Rastreo Óseo).

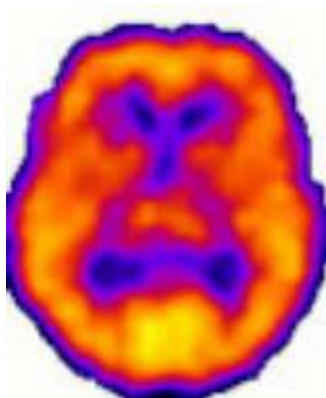


El rastreo óseo es una exploración del esqueleto que permite detectar pequeñas alteraciones funcionales antes de que éstas se puedan ver con una radiografía.

A = Visión anterior.

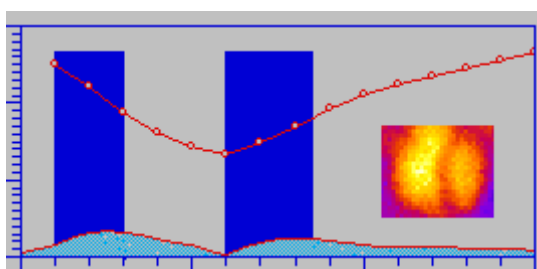
P = Visión posterior.

SPECT Cerebral



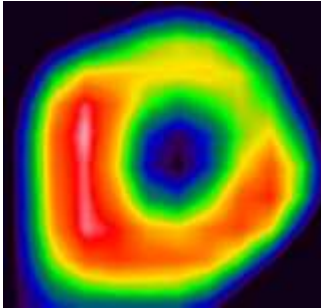
El SPECT cerebral es un estudio que se realiza para valorar el flujo sanguíneo de las distintas áreas cerebrales, y por lo tanto proporciona información acerca del funcionamiento de éste órgano.

Ventriculografía Isotópica



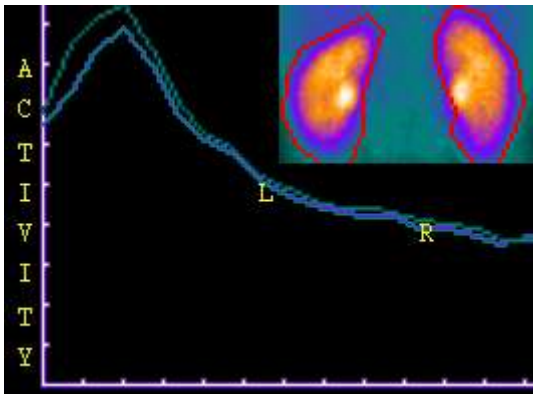
Esta exploración se realiza de forma simultánea a la práctica de un E.C.G. El objetivo de la misma es conocer la cantidad de sangre que el corazón expulsa con cada contracción y además como se produce la estimulación y contracción de dicho músculo. La curva observada en la imagen se denomina ventriculografía y representa el registro del vaciamiento y del llenado ventricular.

SPECT Cardiaco



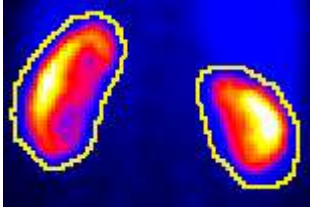
El SPECT cardiaco es un estudio que se realiza para valorar el flujo sanguíneo del músculo cardíaco (miocardio). Si la exploración se efectúa en reposo, permite detectar zonas musculares muertas (infarto de miocardio). Si la exploración se efectúa tras estímulos físicos o farmacológicos permite detectar zonas musculares que reciben poca sangre (isquemia coronaria).

Renograma Isotópico



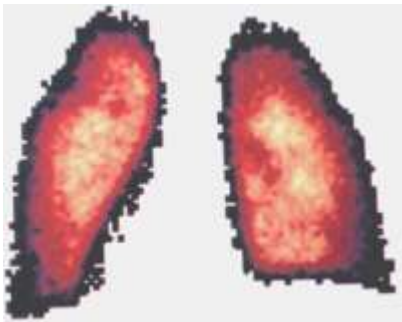
Mediante esta exploración estudiamos el funcionamiento del sistema renal obteniendo información individualizada de cada uno de los riñones. Las curvas, una por cada riñón, se denominan renograma y son el registro de la actividad detectada sobre estos órganos en el transcurso de la exploración. De esta forma podemos conocer como tras la inyección del radiofármaco, éste es captado y posteriormente eliminado.

Gammagrafía Renal



Esta exploración permite obtener una información morfológica de ambas siluetas renales y simultáneamente conocer con gran precisión el porcentaje de función que le corresponde a cada uno de ellos.

Gammagrafía Pulmonar



Esta es una técnica sencilla e incruenta que se utiliza para conocer si existe alguna obstrucción (trombo) en las arterias pulmonares.

PET

PET La Tomografía por Emisión de Positrones más comunmente conocida como PET (del inglés, Positron Emission Tomography) (PET) es un método de diagnóstico por imagen no invasivo cuyas principales indicaciones tienen su ámbito médico dentro de la oncología, la neurología y la cardiología. (17)

ANEXO 3

TABLA PARA CALCULAR LAS DOSIS PEDIÁTRICAS
(Practical Nuclear Pharmacy)

Peso (Kg)	Fracción de la dosis del adulto
2	09
5	17
10	27
15	36
20	44
30	58
40	71
50	83
60	95
65	100

ANEXO 4

NIÑOS (5 años de edad)*

Radiofármaco	Dosis Administrada MBq/kg (mCi/kg)	Organo crítico mGy (rad)	Dosis efectiva equivalente+ mSv (rem)
DTPA-99mTc	3.2-4.2 (0.08-0.12)	0.086 pared vesical (0.32)	0.012 (0.044)
MAG3-99mTc	3.2-4.2 (0.08-0.12)	0.17 pared vesical (0.63)	0.015 (0.056)
(*)Treves ST Pediatric Nuclear Medicine. 2nd Edition. Springer-Verlay, 1995, pp:567-569 + Por MBq (por mCi)			

ANEXO 5

Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine

FRACCIÓN DOSIS DE ADULTO

Peso(kg)	Fracción Dosis	Peso(kg)	Fracción Dosis	Peso(kg)	Fracción Dosis
3	0.1	22	0.50	42	0.78
4	0.14	24	0.53	44	0.80
6	0.19	26	0.56	46	0.82
8	0.23	28	0.58	48	0.85
10	0.27	30	0.62	50	0.88
12	0.32	32	0.65	52 - 54	0.90
14	0.36	34	0.68	56 - 58	0.92
16	0.40	36	0.71	60 - 62	0.96
18	0.44	38	0.73	64 - 66	0.98
20	0.46	40	0.76	68	0.99

ANEXO 6

DOSIS DE ADULTO Y MÍNIMA DOSIS A INYECTAR EN MBq

Radiofármaco	Adulto	Mínima
99m Tc-DTPA (riñón)	200	20
99m Tc-DMSA	100	15
99m Tc-MAG3	70	15
99M Tc-Per tecneciato (cistografía)	20	20
123 I-hippuran	75	10

BIBLIOGRAFIA

1. www.semn.es/nuclear08.php. 16/10/08
2. Arcal XV, *Manual de Protocolos de Calidad de Radiofármacos, Producción y Control de radiofármacos*. 1999
3. Levi de Cabrekas, *Tomografía en Medicina Nuclear*, Comité de Instrumentación y garantía de calidad de Alasbimn, 1999.
4. Torchihin VP. *Handbook of Target Delivery of Imaging Agents*. CRC Press Inc. 1995.
5. Saha B. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. 4ª ed. New York. Springer. 1997.
6. Mallol J. *Medicamentos radiactivos*. Madrid. Díaz de Santos. 1995
7. W. Seelmann-Eggebert, G. Pfennig, H. Münzel, H. Klewe-Nebenius. *Chart of the nuclides*. 5 agosto 1981.
8. www.agemed.es/profHumana/farmacopea/rfe/guias/guia3.htm. 16/10/98)
9. Környei and K. Ozker, *Radiofármacos manufacturados*, IAEA)
10. UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, *Technetium (Tc-99m) mertiatide injection*, United States Pharmacopeia 30, USP Convention, Rockville, MD (2006) 3281–3282.
11. www.radiofarmacia.org/docs/Guía
12. SNM, vol xx, N° 1 (January), 1990: pp 41-51.)
13. Srivastava S C, Chevru L R: *Radionuclide-Labeled Red Blood Cells: Current Status and Future Prospects*. *Semm Nucl Med* April 1984; 14(2): 68-82.
14. Braga A C, et al: *The effect of Drugs on the Labeling of Blood Elements with Technetium-99m*. *Curr Pharm Des* 2000; 6(11): 1179-1191.
15. Nickel R A. Chapter 8: *Radiopharmaceuticals : 108-110*. In: *Principles and Practice of Nuclear Medicine - Second Edition*. Early P J, Sodee D B. Editorial Mosby: Missouri - United States of America, 1995.
16. Pavel D G, et al: *In Vivo Labeling of Red Blood Cells with 99mTc: A New Approach to Blood Pool Visualization*. *J Nucl Med* 1977; 18: 305-308.

17. Callahan R J, et al: *A modified method for the in vivo labeling of red blood cells with 99mTc, concise communication*. J Nucl Med 1982; 23: 315-318.
18. Smith T D, Richards P: *A simple kit for the preparation of 99mTc-labeled red blood cells*. J Nucl Med 1975; 17: 126-132.
19. Saha G B. Chapter 7: *Characteristics of specific radiopharmaceuticals: 116-118*. In: *Fundamentals of Nuclear Pharmacy - Fifth Edition*, Saha G. Editorial Springer - Verlag: New York - United States of America, 2004.
20. Datz F L. Chapter 7: *Cardiac imaging: 220-221*. In: *Handbook of nuclear medicine - Second Edition*, Datz F L. Editorial Mosby: Missouri - United States of America, 1993.
21. Collia, Nicolás Esteban. *Modificación de la biodistribución de los glóbulos rojos marcados con 99mtc en la anemia ferropénica*. *Alasbimn Journal* 10 (39): January 2008. Article N° AJ39-3. <http://www.alasbimnjournal.cl/>
22. Calmanovici G P, et al: *Influence of Iron Deficiency in the Labeling of Red Blood Cells with 99mTc*. *5th International Conference on Isotopes*. Brussels, Belgium, April 25-29, 2005: 527-531.
23. Dewanjee M K: *Binding of 99mTc ion to haemoglobin*. J Nucl Med 1974; 15(8): 703-706.
24. Rehani M M, Sharma S K: *Site of binding to the Red Blood Cell: Concise Communication*. J Nucl Med 1980; 21(7): 676-678.
25. Weininger J. y col. *Two new kit preparations for Tc-99m labeled red blood cells*. Int J. Nucl. Med. Biol 5: 190 – 195, 1978.
26. Porter WC, Dees SM, Freitas JE, y col: *Acid citrate dextrose compared with heparin in the preparation of in vivo/in vitro Tc-99m red blood cells*. J. Nucl. Med. 24: 383 – 387, 1983.
27. Herrera J. *Manual de farmacia clínica y atención farmacéutica*.